



TITLE:

チャバネゴキブリ雌の性フェロモンに関する研究( Dissertation\_全文 )

AUTHOR(S):

西田, 律夫

---

CITATION:

西田, 律夫. チャバネゴキブリ雌の性フェロモンに関する研究. 京都大学, 1977, 農学博士

ISSUE DATE:

1977-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k1906>

RIGHT:

農
241 四
1-0

# チャバネゴキブリ雌の性フェロモン に関する研究

1977

西田 律夫

チャバネゴキブリ雌の性フェロモン  
に関する研究

1977

西田 律夫

# 目 次

第 1 章	緒 論 .....	1
第 2 章	性フェロモンの生物検定法 .....	5
第 1 節	性的成熟過程 .....	5
第 2 節	触角の処理に伴う活性の変化 .....	7
第 3 節	触角の機械的役割 .....	8
第 4 節	生物活性の定量性 .....	9
第 3 章	性フェロモンの単離 .....	11
第 1 節	活性抽出物の分画 .....	11
第 2 節	物質AおよびBの単離 .....	13
第 4 章	性フェロモンの構造決定 .....	17
第 1 節	物 質 A .....	17
第 2 節	物 質 B .....	20
第 5 章	性フェロモンの合成 .....	26
第 1 節	物質AおよびBの合成 .....	26
第 2 節	合成物の生物活性 .....	28
第 6 章	微量活性成分の検索 .....	34
第 1 節	画分Cの化学的挙動 .....	34
第 2 節	画分CおよびC'の精製 .....	35
第 3 節	物質C'の構造 .....	37
第 7 章	性フェロモンの立体化学 .....	41
第 8 章	化学構造と生物活性 .....	50
第 1 節	酸素官能基の改変 .....	51
第 2 節	炭素骨格の改変 .....	53
第 3 節	酸素官能基の位置 .....	56
第 4 節	まとめと考察 .....	60
第 9 章	終 り に .....	75
引 用 文 献	.....	77

## 第 1 章 緒 論

昆虫の配偶行動には、互いに異性を認知する手段として、視覚・聴覚・嗅覚など物理的・化学的な感覚受容が大きな役割を果たしている。嗅覚による情報伝達に関しては、Butenandtら<sup>1)</sup>がカイコ *Bombyx mori* L. から Bombykol を単離・構造決定して以来、性フェロモンという概念で多くの昆虫においてその本体が化学的に明らかにされてきた。<sup>2)</sup> 現在までに知られているこれらの性フェロモンのはほとんどは、空中伝播作用によって隔たった場所から異性を誘引する様式をとっている。しかし、ここに述べるチャバネゴキブリ *Blattella germanica* (L.) の場合はこれと異なり、触角による直接的な接触が異性の認知に重要な役割を果たしている。この独特の伝達様式は、触覚あるいは味覚の範疇に含まれるものと予想され、ここにその本質の追究を行なった。

チャバネゴキブリ (図 1-1) は、直翅目 Orthoptera ゴキブリ亜目 Blattaria に属し、世界各地に広く分布する家住性昆虫である。<sup>3)</sup> わが国でも暖房設備などの普及にともなって、その生息域を拡大しつつある問題の多い衛生害虫である。

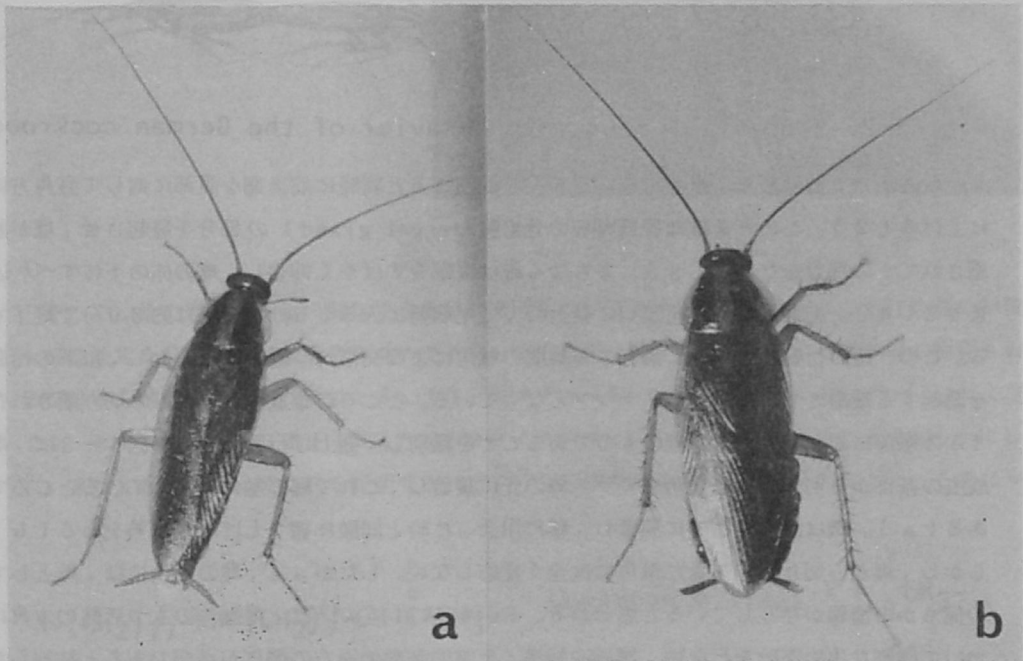


Fig. 1-1. Adult male (a) and female (b) of the German cockroach.

本種の配偶行動は、一連の順序立った様式から成っている (図 1-2)。まず、性的に成熟した雌雄が出会うと互いに触角同士を接触しあう (1)。相手が雌であることを認知した雄は、腹部

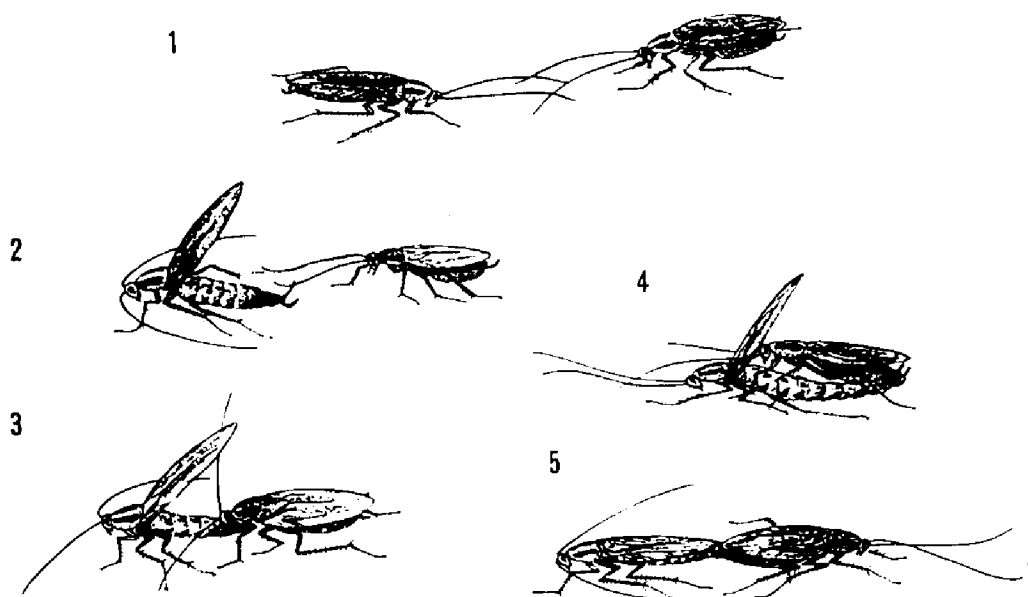
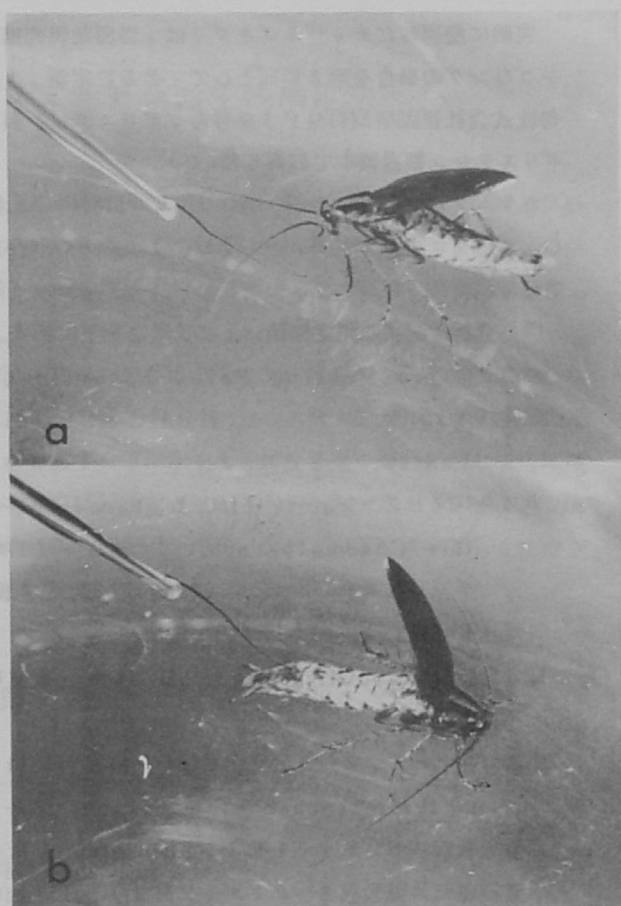


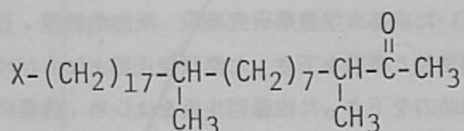
Fig. 1-2. Sequential courtship behavior of the German cockroach.

を左右に小さく数回振り、直ちに方向を  $180^\circ$  転換すると同時に前後翅を腹部に対して直角方向に上げる (2)。このとき雄は腹部背板の分泌腺 (tergal gland) の部分を隆起させ、雌が誘惑されてこの部分をなめる (3)。まもなく雄は腹部をすばやく伸張し、雌の体の下にすべり込ませる (4)。把握器で雌の生殖口に結合し、交尾態勢に入る (5)。交尾は約 30 分で終了する。この一連の行動において、最初の雌雄間の触角による交信が、雄が雌を認知し、以下の行動を誘起する端緒としての重要なステップとなっている。ところが雄成虫は、雌から切り離された 1 本の触角に対しても十分に雌のものであることを識別し、翅上げ行動をとる。図 1-3 は、雌成虫の基部から切り取った触角をガラス棒の先に接合し、これで雄の触角に触れているところである (a)。雄は直ちに性的に興奮し、雌に出会った時と同様に翅を上げ求愛姿勢をとる (b)。しかし、雄から切り取ってきた触角には全く反応しない。したがって、雌の触角には、雌としての何らかの情報が存在していると思われる。Roth・Willis<sup>4)</sup> は、雌触角のもつ活性の本質について詳細な生物実験を行ない、機械的刺激と化学的刺激の両方の関与が必要であると結論した。一方、石井<sup>5)</sup> は、雌雄触角の表面構造に顕著な差異が認められないなどの事実から、性フェロモンの存在を予想している。両報文を通して、雄の翅上げ行動に関与する雌の刺激は contact chemoreception により雄に伝達されることを示唆している。

Fig. 1-3. Wing-raising response of the German cockroach to the isolated antenna from female. a) The male responded by contact with his antennae to the isolated antenna. b) He turned around and raised his wings.



そこで、雄の翅上げ行動に關与する化学的要因についてさらに詳しく検討し、活性物質の単離・構造決定を目的として本研究を進めてきた。その結果、活性成分は少なくとも2種の物質AおよびBから構成され、それぞれ、3, 11-ジメチル-2-ノナコサノン (Ia)<sup>6,7)</sup> および 29-ヒドロキシ-3, 11-ジメチル-2-ノナコサノン (Ib)<sup>8)</sup> であることを明らかにした。また、合成によってこれを証明する一方<sup>7,9)</sup>、立体化学に關する知見を得た<sup>10)</sup>。このほか



Compound A (Ia): X = CH<sub>3</sub>-

Compound B (Ib): X = HOCH<sub>2</sub>-

に微量成分として物質Cの存在を認め、29-オキソ-3, 11-ジメチル-2-ノナコサノン (Ic, X = OHC-) と推定した<sup>10)</sup>。3種の化合物の化学構造には共通性が認められるが、これらをモデルとして性フェロモン類縁化合物を合成し、化学構造と生物活性の間に興味ある関係を見出した<sup>11)</sup>。

実験に使用したチャバネゴキブリは、当農薬研究施設で累代飼育していたものを用い、大量サンプリングの場合を除き原則として、25℃定温、14時間照明下、水と飼料（オリエンタル酵母株式会社製固型飼料MF）を与え、ポリエチレン製容器中で飼育した。

ポリエチレン製容器中で飼育した。

カラムクロマトグラフィー用シリカゲルは特にことわらない限りWakogel C-200を使用し、薄層クロマトグラフィー（TLC）はKieselgel GF nach Stahl（E. Merck）を使用した。

機器分析に関する測定機種および表示法を下に示す。

融点：Micro Melting Point Apparatus（Yanagimoto Co. Ltd.），未補正。

高速液体クロマトグラフィー（HPLC）：Liquid Chromatograph Model L-1030 Yanaco.

ガスクロマトグラフィー（GLC）：Yanaco G-80 または Yanaco GCG-550 F Gas Chromatograph. いずれもキャリアガスはヘリウム（流量25 ml/min），ステンレススチールカラム（3mm×75cm）を使用し，注入口温度は250℃で測定した。  
 $R_t$  (min).

高分解能質量分析（Hi-MS）：Hitachi RMU-7M002 Mass Spectrometer.

ガスクロマトグラフ-質量分析（GC-MS）：Hitachi RMS-4 Mass Spectrometer attached with Hitachi K-53 Gas Chromatograph.

赤外線吸収スペクトル（IR）：Shimadzu IR-400 Spectrometer,  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>).

水素核磁気共鳴吸収スペクトル（PMR）：Hitachi R-22 NMR Spectrometer. (90 MHz), Varian HR-220 Spectrometer (220 MHz).

炭素核磁気共鳴吸収スペクトル（CMR）：JEOL JNM-PS-100 NMR Spectrometer (25.1 MHz). PMRとCMRはTMSを内部標準とし， $\delta$  (ppm) で表示，スピン分裂パターンはs (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet) と略し，スピン結合定数JはHzで示した。

旋光分散（ORD）：JASCO ORD Model J-5 Spectropolarimeter.

本研究を行なうにあたり，終始御指導をいただいた京都大学農薬研究施設 深海浩教授，石井象二郎教授に心から御礼申し上げます。また，御助言と激励を下さった桑原保正博士ならびにフェロモン類縁化合物の合成と生物検定に多大の御助力を下さった佐藤哲生氏をはじめ，農薬研究施設の皆様に厚く御礼申し上げます。また，機器分析をお願いした当研究施設の上野民夫博士（MS），京大農学部的小清水弘一教授・山下成子嬢（PMR，90 MHz），大東肇博士（ORD），日本電子の松下和弘氏（CMR），日立製作所の早川・加藤両氏（Hi-MS），京都大学工学部の勝部・服部両氏（PMR，220 MHz）に感謝の意を表します。



## 第 2 章 性フェロモンの生物検定法

チャバネゴキブリ雄の翅上げ行動を解発させる要因については、Roth・Willis<sup>4)</sup>および石井<sup>5)</sup>によっていろいろな観点から考察されているが、これらの知見に基づいて性フェロモンの存在をより明確にし、活性物質単離の指標としての生物検定を確立するために以下の実験を行なった。

雄成虫の雌認知反応を検定する方法は基本的に次の要領に従った。雄成虫を羽化直後に雌から隔離し、2頭ずつガラス製ポット（内径11cm、高さ7cm）に放つ。引き伸ばしたガラス棒の先端に供試触角を合成接着剤で付ける。これを図1-3に示すようになるべく頻繁に雄の触角に接触させ、30秒以内に180°方向転換して翅上げ行動をとるかどうかを調べる（ $25 \pm 1^\circ\text{C}$ で検定）。1連10頭の雄を用い、数連の平均値から反応率を得る。なお、以下に述べる「（生物）活性」とは、雄の翅上げ行動に対する反応性を意味するものである。

### 第 1 節 性的成熟過程

チャバネゴキブリは、雌雄とも羽化後一定期間は配偶行動を行なわない。上田ら<sup>12)</sup>は、雌雄とも羽化後8日目（飼育温度 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ ）には受精能力をもつことを明らかにしている。この性的成熟過程を、雄の感受性と雌の触角の活性発現の両面から調べた。

#### 1. 雄成虫の感受性

羽化後10日目の雌成虫から切り取った触角に対して、雄成虫が羽化後いつごろから反応を開

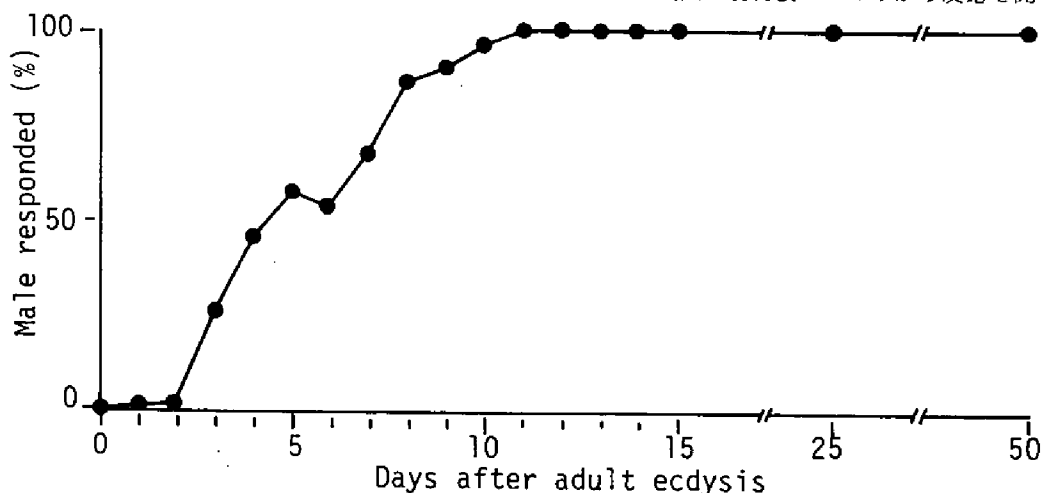


Fig. 2-1. Change of wing-raising responsiveness of male against the active female antennae.

始するかをみた。図2 - 1にその結果を示す。羽化後しばらくは反応はみられないが、3日目ごろから反応する個体が出現し、10日目以降ではほとんどの雄が的確に反応している。50日に至ってもまったく低下しない。

## 2. 触角の活性の変化

雌雄成虫触角の活性の羽化後経日変化を調べた結果をあわせて図2 - 2に示した。雌触角についてみると、羽化直後（表皮の褐変前）においてかなり高い活性を有するが翌日から下降し、4

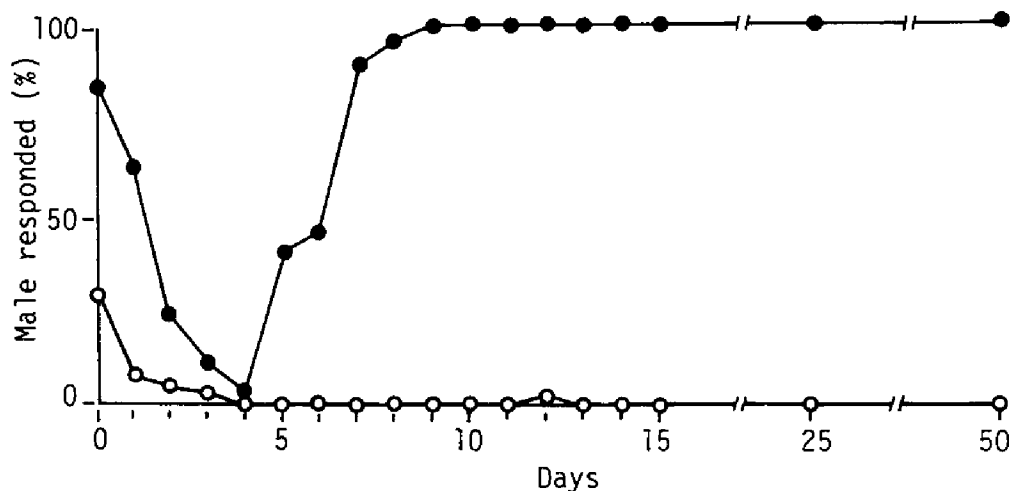


Fig. 2-2. Change of wing-raising potency of male (○—○) and female (●—●) antennae after adult ecdysis.

日目にはいったん失活する。7日目ごろ再び活性を示すようになり、以後安定した活性を保ち続ける。一方、雄の場合は羽化直後に若干の活性を認めるが、以後完全に消失する。雌雄とも羽化後短期間に活性を有するという事実が配偶行動においてどのような意味をもつかは不明であるが、その後の活性の変化は、性的成熟過程を示すものとして理解される。

1および2の結果から、雌雄とも完全に性的成熟するのは羽化後約10日以降であることが判明した。生物検定に用いる雄は少なくとも10日目以降の感受性の高いものを選ぶ必要がある。また、雌触角を指標として活性を調べるためには10日目以降の個体を使用すればよいと考えられる。また、雄触角を不活性な支持体として用いる以下の実験では、羽化後しばらくは活性を有していることに注意しなければならない。

## 第 2 節 触角の処理に伴う活性の変化

### 1. 雌触角の処理

成熟雌成虫から切り取ってきた触角を各種の有機溶媒・水などで軽く洗い流し、活性にどのような影響を及ぼすか調べた。表 2-1 にその一例を示すように、有機溶媒処理することによって本来の活性は完全に消失するか、かなりの低下が認められた。アルコールのように極性が高くなるにしたがい、その影響は小さくなっている。チャバネゴキブリの触角表面は、メタノールなど極性溶媒に難溶のワックス成分によって覆われていることから、活性物質がワックス層に溶け込んでいる可能性が示唆される。

Table 2-1. Wing-raising potency of treated antennae.

	Male responded (%)
Untreated ♀ antennae	100
Washed with	
<i>n</i> -Hexane	0
Acetone	0
Methanol	68.0 ± 13.9
Water (95°C)	66.0 ± 18.4
Untreated ♂ antennae	0
Impregnated with	
♀ Blood	85.0 ± 12.7
♂ Blood	2.5 ± 6.2
♀ <i>n</i> -Hexane	97.5 ± 6.2
♂ <i>n</i> -Hexane	0

### 2. 雄触角の処理

本来活性をもたない雄の触角になんらかの処理を施し、活性の変化を調べた。その結果(表 2-1)雌の体液および雌体表のヘキサン抽出物に顕著な活性が認められた。対照とした雄の体液・体表抽出物には活性が認められない。このことから、雌が雄の翅上げ行動を解発するなんらかの化学物質を保有していることは疑いない。

### 第 3 節 触角の機械的役割

雌成虫の触角以外の部位、たとえば、翅、肢なども強くはないがある程度の活性を示すことから化学的要因の重要性が示唆される。前節でみてきたように、雄の触角に雌のヘキササン抽出液を塗布すると活性が発現したが、この活性抽出液をチャバネゴキブリの触角以外の対象物に塗りつけた場合でも雄の翅上げ行動を起こさせるであろうか。触角に類似した線形の物体に雌のヘキササン抽出液を塗布し、雄の反応をみた。その結果、人毛髪・猫毛・鳩羽毛・エノコログサ種皮・木綿糸・絹糸・ガラス細管などを支持体としても活性は認められなかった。そこで、これら模造品とチャバネゴキブリの触角の中間の性質をもつものとして、多種の昆虫の触角について同様の操作を行なった。ところが、中にはそのもの自体でチャバネゴキブリの雄の翅上げ行動を十分にひき起こせるものもあり、昆虫全般にわたって次の3つのグループに分けられた(いずれも、それぞれの雌成虫の新鮮な触角)

- 1) それ自体で活性を有する触角：モリチャバネゴキブリ (*Blattella nipponica*)、トウヨウゴキブリ (*Blatta orientalis*)、トゲナナフシ (*Neohirasea japonica*)、ハサミムシ (*Anisolabis maritima*)、ウマオイ (*Hexacentrus japonicus*)、ウスキツバメエダシヤク (*Ourapteryx nivea*) など。
- 2) それ自体は活性を示さないが活性抽出液を塗布すると活性な触角：クロゴキブリ (*Periplaneta fuliginosa*)、ワモンゴキブリ (*P. americana*)、オオカマキリ (*Paratenodera aridifolia*)、キリギリス (*Gampsocleis buergeri*)、エンマコオロギ (*Gryllus yemma*)、オオゴミムシ (*Lesticus magnus*) など。
- 3) 活性抽出液を塗布しても不活性：ショウリョウバッタ (*Acrida turrita*)、コバネイナゴ (*Oxya japonica*)、セグロアシナガバチ (*Polistes jadwigae*)、キボシカミキリ (*Psacotheca hilaris*)、ヒメヤママユ (*Caligula boisduvalii janassii*)、ヤマトシジミ (*Zizeeria maha argia*) など。

1) 群に含まれるモリチャバネゴキブリは、形態的にもチャバネゴキブリに酷似する近縁種であり<sup>13)</sup>、配偶行動観察の結果、チャバネゴキブリに近い一連の行動パターンをとることが判明した。したがって、*Periplaneta* 属のゴキブリ種間相互で認められているように<sup>14)</sup>、近縁種間に共通した性フェロモン作用をもつ可能性がある。しかし、トウヨウゴキブリの場合は、Roth-Willis<sup>4)</sup>も指摘しているように雌成虫のみならず、雄成虫、幼虫の触角もチャバネゴキブリに対して活性を示している。*Periplaneta* 属の多くは活性を示さなかった。直翅目以外でも活性を示す種がある一方、ゴキブリ科の中でも活性を示さないものがあり、系統的関連性はみられない。触角の太さ、長さ、形状などは種によって著しく異なり、8 群の間に明確な関連性を見出せないが、とくに 8) 群の場合は形態的にややかけはなれたものであった。

以上の結果から、たとえ化学的要因が満足されていても、機械的要因が満足されていなければ活性を全く発現できないことが明らかになった。したがって、今後化学的に活性物質を追跡する

にあたって、触角の機械的効果を十分考慮する必要があり、抽出物の活性を塗布法で定量する場合には、機械的条件を満足し、かつそれ自体活性を有しないチャバネゴキブリ雄の触角を支持体とする方法が最も効果的と思われる。

#### 第 4 節 生物活性の定量性

雌の体表ワックスに含まれる活性成分の抽出・分画を実施するにあたり、生物活性を定量的に取扱う必要がある。前節でみた触角の機械的な効果を考慮し、雄成虫触角を支持体として、これに供試試料の一定量を塗布し、雄成虫に対する翅上げ反応率をみる方法を検討した。雄触角に一定量の試料を均一に施す方法を次に述べる。

調製した規定濃度の試料溶液〔溶媒 1ml 中に含まれる雌当量を female equivalent (F. E.)/ml の単位で表わす〕の約 5  $\mu$ l をガラス細管で吸い上げ、管の反対側から圧力を加え液滴をつくる。あらかじめ雄から切り取った新鮮な触角をガラス棒先端に接着しておき、この液滴中に十分浸漬するように通し (2~3 秒)、溶媒の蒸発 (数秒間) を待って、所定の検定を行なう。

実際に検定しようとする試料の指数的に希釈した溶液の系列を調製し、それぞれの濃度についての反応率をみたのが、図 2-3 である。この場合、羽化後 15 日目の雌成虫を材料とし、触角とそれ以外の部分のヘキサン抽出物の活性を別々に検定した。各点は数連の検定の平均値を示し、

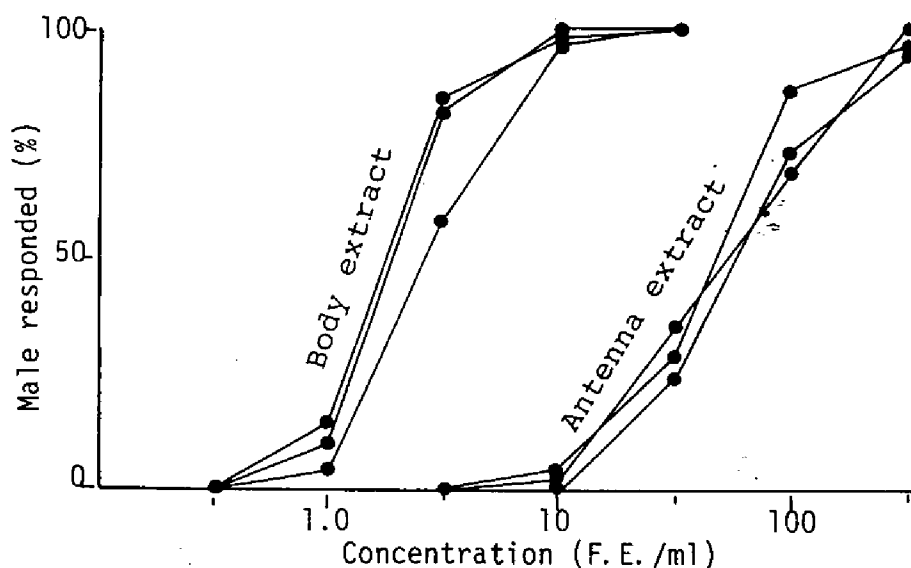


Fig. 2-3. Dose response relationship between body and antenna extracts from the females.

これを結ぶと一定のシグモイド曲線が得られた。3回の繰り返し実験の結果、触角とそれ以外の体部いずれも固有の曲線を再現性よく描いている。両抽出物の活性を比較すると、むしろ体部の方がはるかに強い活性を示すことが判明した。すなわち、活性物質は触角のみならず体部にもかなりの割合で存在していると考えられる。触角が翅や肢より強い活性を示した前述の事実は、機械的充足度に因るところが大きいと思われる。

第1節で性的成熟過程に伴う雌触角の活性の変化をみてきたが、これを抽出物についてみた場合を図2-4に掲げた。これは、各日齢を経過した未交尾雌成虫から得られた体表のヘキサン抽

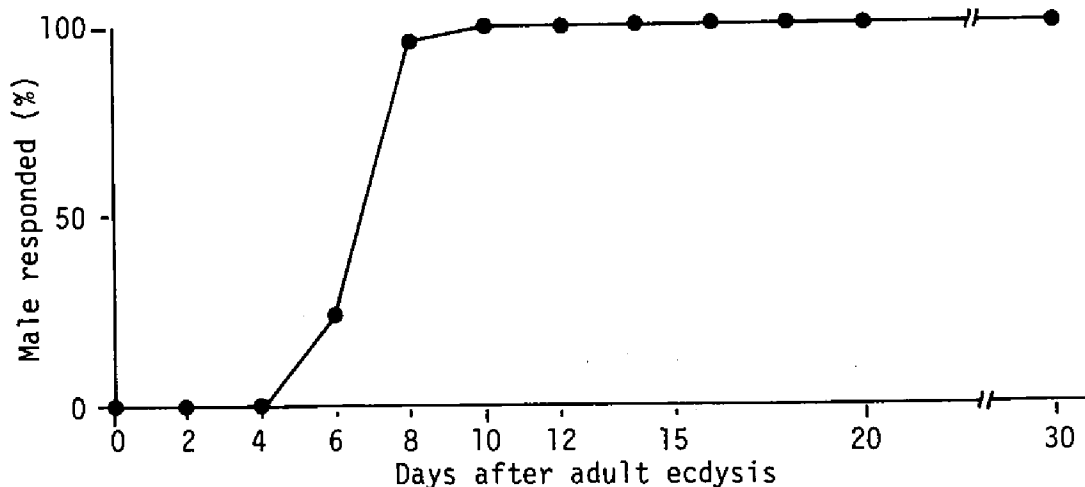


Fig. 2-4. Change in activity of the crude extracts from females.

出物について、10 F. E. /ml における反応率をプロットしたものである。羽化後1週間目ごろから活性を示すようになり、その後ずっと100%の反応率を保ちつづけている。図2-2の結果によく対応するものである。

以上2つの実験から、抽出物の活性のかなり定量的な比較が可能であり、生物検定法は基本的に確立できたと思われる。以後の章で行なう生物検定はすべて本節の方法に準拠した。

### 第 3 章 性フェロモンの単離

#### 第 1 節 活性抽出物の分画

単離に先立ち、雌成虫の体表ワックスを分画し、先に確立した生物検定法により、活性画分の行方を追跡した。

羽化後雄から隔離して 10 日間飼育した未交尾雌成虫 1000 頭を炭酸ガス麻酔後、計 1 l のヘキサンを用い 3 回に分けて浸漬抽出し、ワックス成分を得る。この抽出操作は、体表の成分のみを効率よく得るために短時間に終了する必要がある（この場合 3 分以内）。1 昼夜浸漬したものでは多量の虫体内脂質が溶出すると同時に、本来の活性を覆い隠す作用をもつ物質が混入するため、見かけ上全く活性を示さなくなる。ヘキサンに浸漬した虫体部は、図 3-1 に示すように、さらにエーテル、ジクロロメタン：メタノールにて抽出を行なったが、いずれにも活性は認められなかった。次に、ヘキサン抽出物をエーテルに溶解し、水および 2 規定の塩酸と水酸化ナトリウム水溶液で分液し、水溶性および酸・塩基・中性の各画分に分割した。活性は、中性画分にのみ認められた。

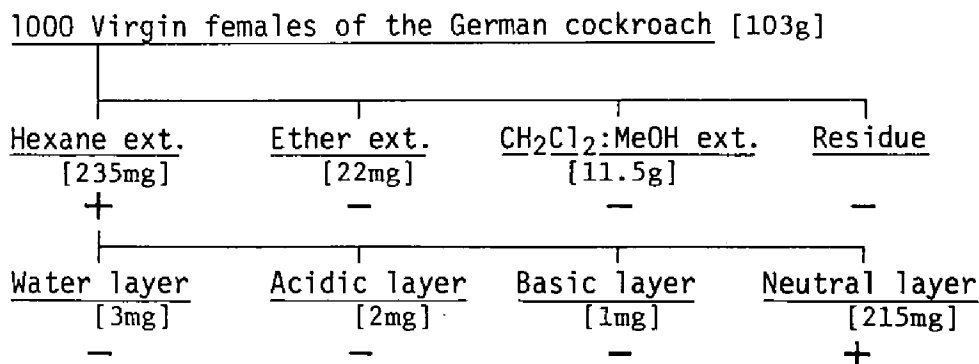


Fig. 3-1. Trial experiment on extraction and fractionation method of the female bodies. ( +: more than 98 % males responded, -: no male responded, at a concentration of 10 female equivalent / ml )

中性画分のカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 20 g ,  $\phi$  24 mm  $\times$  120 mm）の結果を図 3-2 に示す。ヘキサンからエーテルに至る混合比を順次変え、各 100 ml づつ溶出した結果、活性はヘキサン：エーテル（50：1）および（1：1）の 2 画分に独立して出現した。以下、前者を「画分 A」、後者を「画分 B」と呼ぶことにする。画分 A、B はそれぞれ単独で雄の翅上げ行動をひき起こす作用をもっている。このほかに、ヘキサン：エーテル（10：1）近傍に極めて弱い活性が認められたので、これを「画分 C」と呼称する。

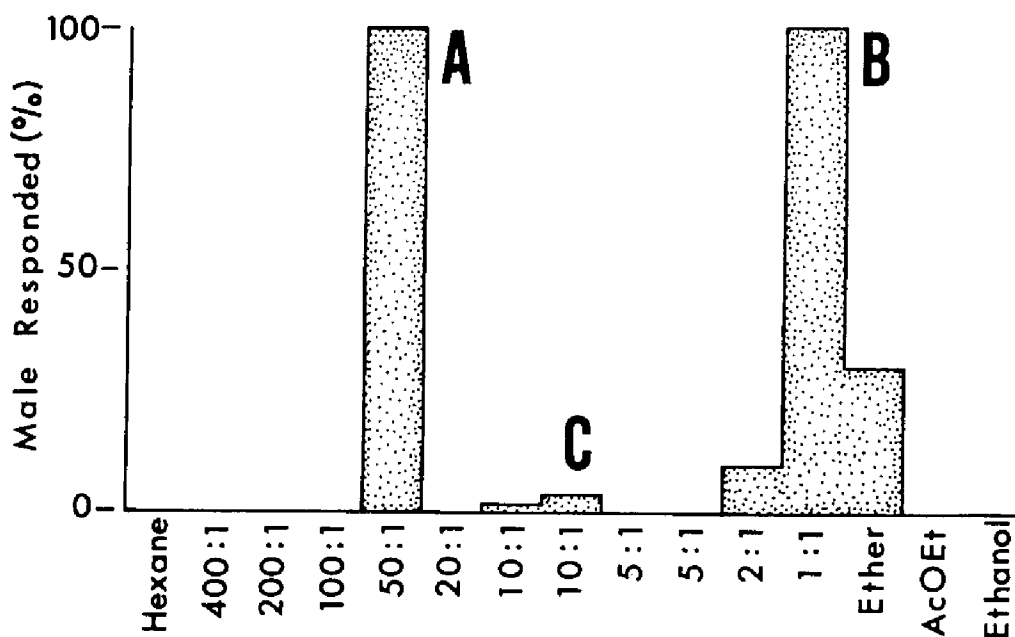


Fig. 3-2. Chromatogram of the neutral fraction. The histogram shows the percent male response of each fraction at a concentration of 10 female equivalent / ml.

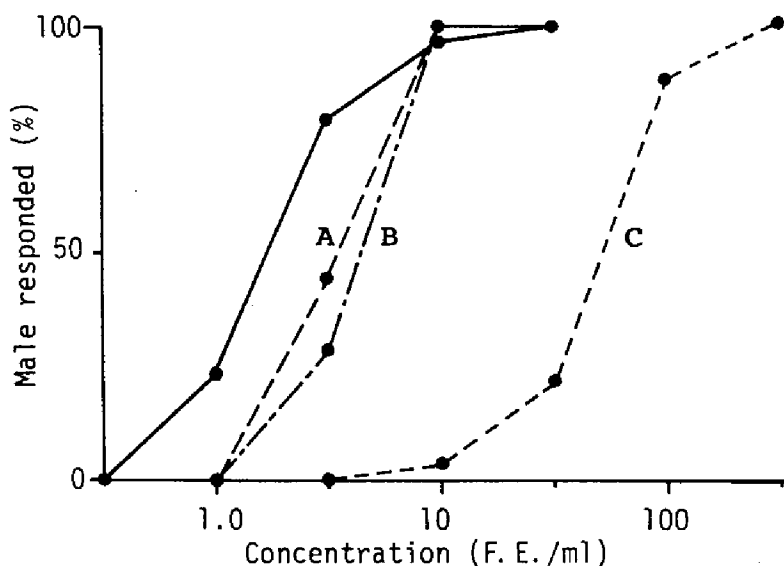


Fig. 3-3. Male wing-raising activities of the original hexane extract (solid line) and the active fraction A, B and C (broken lines).



活性画分 A、B の単位雌抽出物あたりの活性の強さは、図 3-3 に示すようにほぼ対等である。いずれも、もとのヘキサン抽出物と比較すると  $1/2 \sim 1/3$  の活性を示している。この画分を等量に混合し、規定溶液として生物検定すると、ちょうどもとのヘキサン抽出物の曲線に重なった。両者には相乗的な効果はなく、相加的な作用があると結論できる。画分 C の活性は微弱なものであり、性フェロモンの主役は画分 A、B の 2 成分によっていることが明らかである。

雌の場合と同様に雄成虫の抽出・分画を行なったが、対応する各画分は全く活性を示さなかった。

次に画分 A および B の性質をさらに詳しく知るために TLC 上の挙動をみた。シリカゲル TLC (厚さ 0.5 mm,  $20 \times 5 \text{ cm}^2$ ) を使用し、活性画分の分取を行なった。すべて展開距離 14 cm とし、原点と溶媒先端各 5mm を延長した 15 cm 間を 6 等分し、各部分の生物検定を行なった。

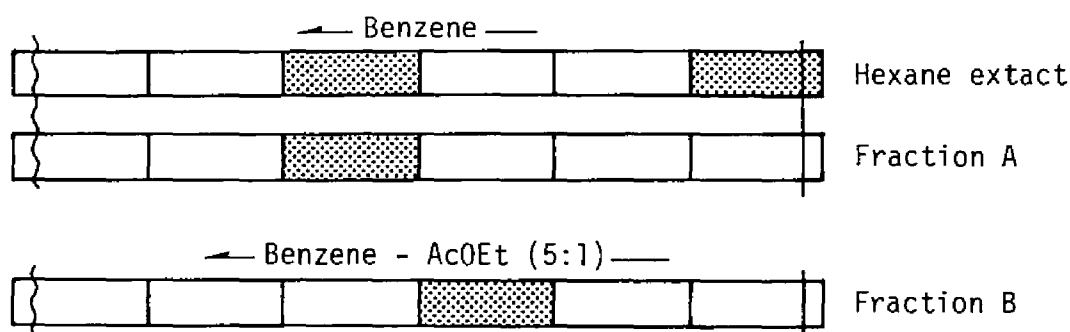


Fig. 3-4. Active zones on preparative TLC of the fractions.

(供試量 100 F.E., シリカゲルはエーテルまたは酢酸エチルで抽出)。100 F.E./ml において 80% 以上の反応が得られたゾーンを点描で示した (図 3-4)。標準物質としてステアリン酸メチルおよびステアリルアルコールは、ベンゼンで展開した場合それぞれ  $R_f$  0.69 および 0.07 を与え、ベンゼン：酢酸エチル (5:1) の系では後者は  $R_f$  0.54 を与えた。もとのヘキサン抽出物では予想どおり 2 つのゾーンに活性が分離し、上下の活性ゾーンがそれぞれ画分 A および B に対応している。これらの条件で画分 A の活性ゾーンはステアリン酸メチルよりやや下位に存在し、画分 B はステアリルアルコールよりやや下位に位置している。

## 第 2 節 物質 A および B の単離

前節で得た知見に基づいて、活性物質の単離を目的として大量処理を行なった。羽化後 3 日以内に雄から隔離した未交尾雌成虫を 1~2 週間、約 28℃ で飼育し、性的に成熟させたのち、1 回に 1,000~3,000 頭を炭酸ガス麻酔後、1 頭あたり計 1 ml のヘキサンを用いて 3 回に分けて速やかに浸漬抽出する。抽出液は、そのつど減圧濃縮し合計 224,000 頭の雌成虫の粗抽出物を集積した。これをセライト-545 (20 g) および無水硫酸ナトリウム (70 g) を混

合した屑をとおして精製し、白色ロウ状物質 6.7 g を得た。次にカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 50.0 g,  $\phi$  6.5 mm  $\times$  350 mm）に付し、表 3-1 に示す溶媒系（各 1 l）で 19 画分に分離した。このうち活性を認めたのは前節で述べた画分 A に対応する No. 7 の画分のみであった。

Table 3-1. Column chromatography of the hexane extract.

Fr.No.	Eluting solvents (each 1 l)	Yield (g)	
1	n-Hexane	49.68	
2	"	3.42	
3	n-Hexane - Benzene (2:1)	2.22	
4	"	1.13	
5	Benzene	1.07	
6	"	0.53	
7	"	1.01	Fr. A
8	"	2.15	
9	"	2.66	
10	"	2.41	
11	Benzene - AcOEt (30:1)	2.12	
12	"	3.30	
13	Benzene - AcOEt (10:1)	2.13	Fr. C
14	"	1.80	
15	Benzene - AcOEt (2:1)	1.25	Fr. B
16	"	0.48	
17	AcOEt	0.37	
18	"	0.11	
19	AcOEt - Ethanol (1:1)	0.08	

No. 7 の画分をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 20 g,  $\phi$  18 mm  $\times$  20 mm）によりさらに分離し、ヘキサン：エーテル（200：1）で溶出する活性の強い部分を合すと、結晶性の固形物 27.8 mg を与えた。これをエタノールより 2 回再結し、物質 A の無色針状晶（mp 45-46°C）23.9 mg を得た。

画分 B に相当する溶出部は No. 15 および 16 であることが予備試験的に判明している。すなわち、この画分には本来の活性を覆い隠す作用をもつ物質が混在していると考えられるが、さらに精製することによってはじめて顕著な活性が出現した。まず、No. 15 はシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20 g）に付し、ヘキサン：エーテル（10：1-5：1）で溶出された活性油状物（220 mg）をさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー（16 g）にかけて精製、ヘキサン：エーテル（10：1）溶出部より活性油状物 3.3 mg を得た（No. 15 a と仮称する）。一方、No. 16 は、エーテルに溶解し、2 規定の水酸化ナトリウムおよび塩酸にて分液し、中性物質（34.5 mg）を分離した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20 g）で精製、ヘキサン：エーテル（5：1）溶出部のうち、特に活性の強い数画分（3.8 mg, No. 16 a）を

結晶性固体として分離した。これを別にして、その前後の活性画分を合し、油状物 (3.1 mg, 16.16 h) を得た。16.15 a と 16.16 b を合わせて再びシリカゲルカラムクロマトグラフィー (7.5 g) に付し、ベンゼン：酢酸エチル (50:1) で溶出される活性の強い画分 (4.2 mg) を 16.16 a と合わせ、TLC 分取 (シリカゲル, 厚さ 0.75 mm, 20 × 20 cm<sup>2</sup>, 展開溶媒：ベンゼン：酢酸エチル (5:1)) を行なった。活性は  $R_f$  0.4 に局在し、この部分を酢酸エチルで抽出分離し、物質 B として無色結晶性固体 4.6 mg を得た。この結晶は一般の機器分析などによって構造を解析する材料として十分の純度である。しかし、さらに少量のヘキサンより結晶化すれば、より純粋な 1.7 mg の無色微針晶 (mp 42 - 43 °C) を与えた。

単離した物質 A, B はいずれも TLC および GLC において単一であることを確認した。物質 A の GLC 分析の結果を図 3-5 に示す。これは FID による検知と GLC 分取した画分の生物活性を重ねて示したものである (Yanaco G-80, 充填剤: 5% PEG-20M, 5% SE-30, 5% OV-17, 担体: Chromosorb W, カラム温度: 240 °C)。GLC 分取は縦破線で行われたように 3 または 6 分毎に行ない (注入量各約 20 µg), 生物検定により活性画分を検出した (約 100 µg/ml で生物検定)。いずれの条件でも活性部と物質のピークは完全に一致しており、結晶そのものが活性物質本体であることは確実である。なお、この条件においてトリアコンタンに対する物質 A の相対保持時間は、それぞれ 1.89 (PEG-20M), 0.99 (SE-30), 1.26 (OV-17) であった。物質 B については 2% OV-17 (Chromosorb W) で分析し (Yanaco GCQ-550F, カラム温度: 220 °C),  $R_t$  = 17.5 を示した。同条件で物質 A は  $R_t$  = 5.4, ヘキサトリアコンタン  $R_t$  = 18.2 を示した。

なお、単離した物質 A, B の生物活性に関しては、合成物との比較において第 5 章第 2 節で併せて述べることにする。

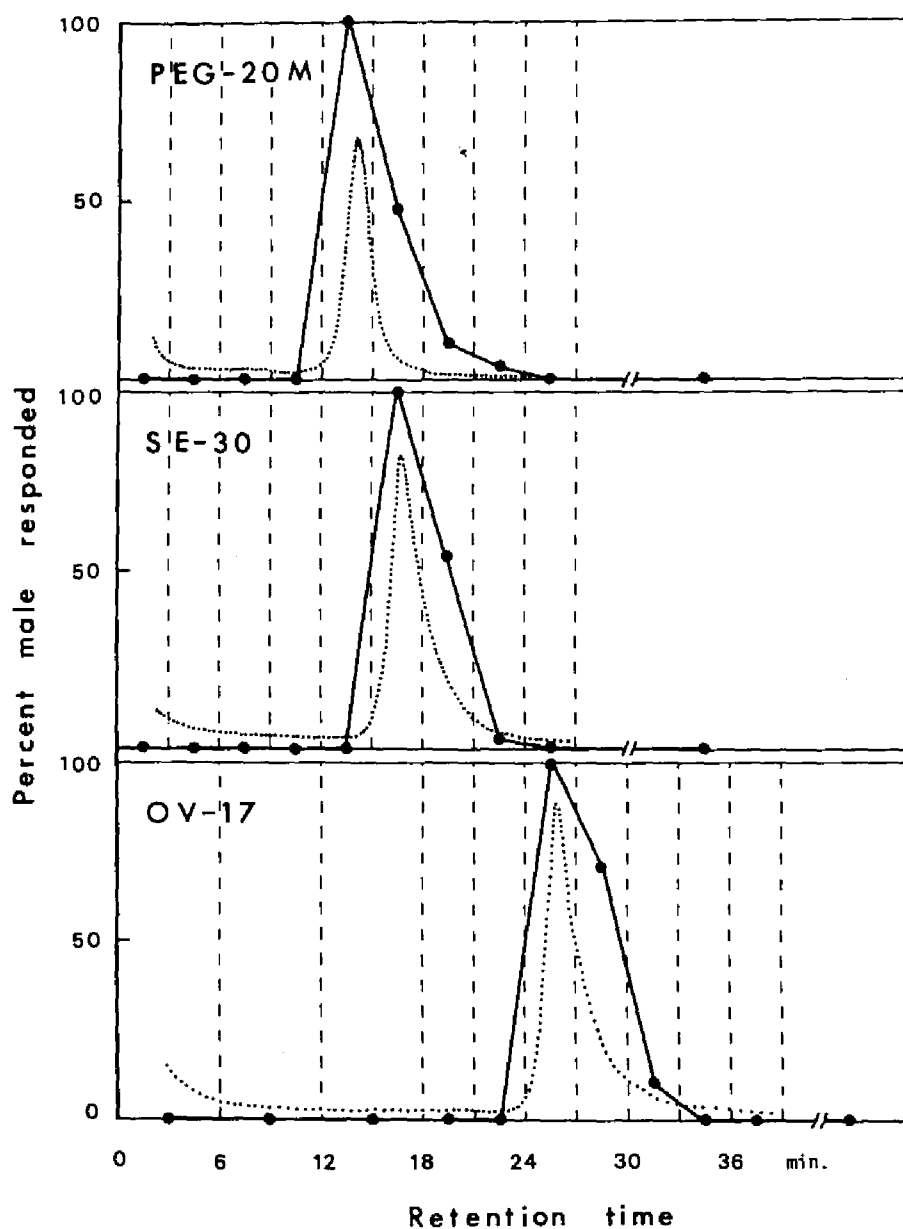


Fig. 3-5. The GLC of Compound A, using flame ionized detector (dotted lines) and result of bioassay (solid lines). Each fraction by preparative GLC at the indicated intervals (broken lines) was bioassayed at a concentration of 100  $\mu$ g equivalent per ml.

## 第 4 章 性フェロモンの構造決定

### 第 1 節 物 質 A

物質Aは、高分解能質量分析の結果、強い分子イオンピークを $m/e$  450.4808に認め、その分子式は $C_{31}H_{62}O$ （計算値： $m/e$  450.4797）と決定した。IRスペクトル（KBr錠剤）では $1710\text{ cm}^{-1}$ に強い吸収が認められるほか、脂肪族化合物特有の一連の吸収帯（ $2910, 2840, 1460, 1370, 725, 715\text{ cm}^{-1}$ ）が観測されることから、脂肪族飽和カルボニル化合物と推定される。本物質にカルボニル基が存在することは、2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン誘導体（ $C_{37}H_{66}N_4O_4$ ）を与えること、ならびに $LiAlH_4$ で還元すると2質量増加したアルコール体（ $m/e$  452〔 $M^+$ 〕,  $3620\text{ cm}^{-1}$ ）を与えることから明らかである。

物質AのPMRスペクトル（ $CDCl_3$ ）を図4-1に示す。カルボニル基の両側はメチル基 $\delta$  2.10（3H, s）およびメチン基 $\delta$  2.49（1H, sextet,  $J=6.8$ ）が結合している。

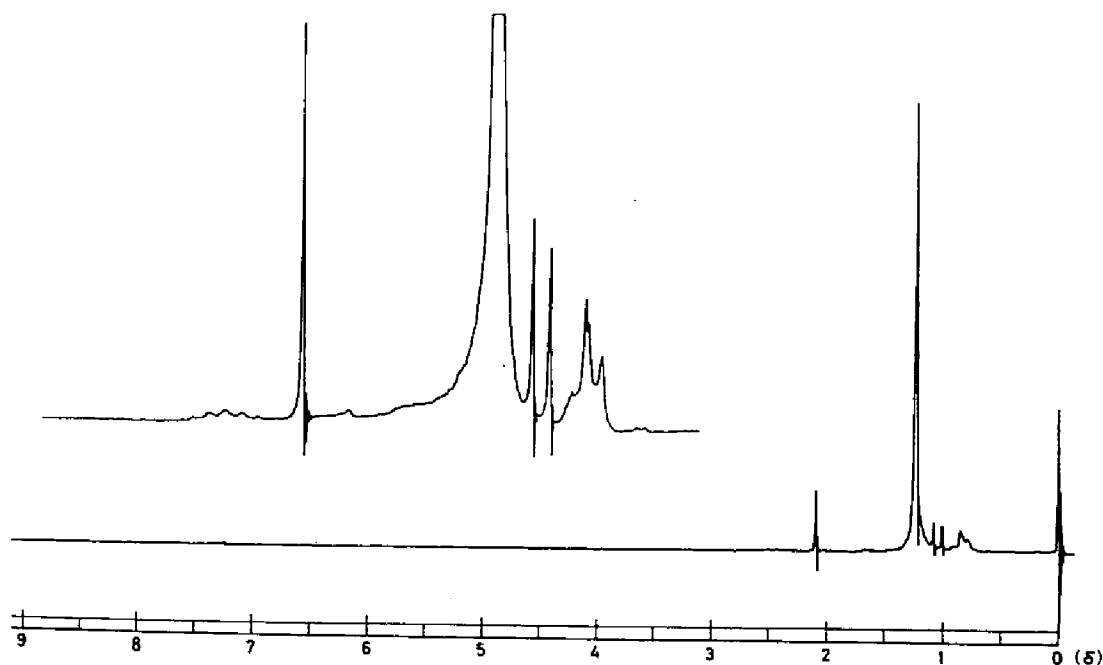
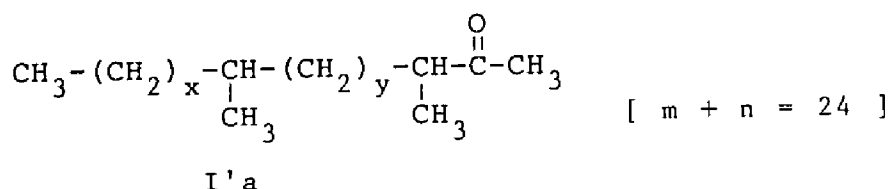


Fig. 4-1. PMR spectrum of Compound A (in  $CDCl_3$ ) (90MHz).

メチン水素は $\delta$  1.04のメチル水素（3H, d,  $J=6.8$ ）とカップリングしていることから  

$$-CH_2-\underset{\substack{| \\ CH_3}}{CH}-CO-CH_3$$
 の部分構造が示唆される。このカップリングの様相は、メチン側

からのデカップリングおよびメチル 2 重線側からの Homonuclear INDOOR<sup>15)</sup> を行なうことによって確認した。この部分構造の存在は、高分解能質量スペクトルにおける強度 9.2% の McLafferty 転位ピーク  $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}_3$   $m/e$  72.0540 ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$ , 計算値  $m/e$  72.0574) によっても支持される<sup>16)</sup>(図 4-8a)。PMR スペクトルにおける  $\delta$  1.22 を中心とする水素数約 50 個分のシグナルは長鎖のメチレン成分によるものであり、 $\delta$  0.8 付近の水素数約 6 個分の吸収は、220 MHz における吸収パターンとの比較から、virtual coupling<sup>17)</sup>した末端メチル基  $\delta$  0.84 (3H, t,  $J=6.0$ ) および枝分れメチル基  $\delta$  0.82 (3H, d,  $J=6.0$ ) の重なりである。以上の結果から、物質 A は次の暫定構造式で表わすことができる。



このことは、CMR スペクトル ( $\text{CDCl}_3$ ) の解析によってさらに明確にすることができた。

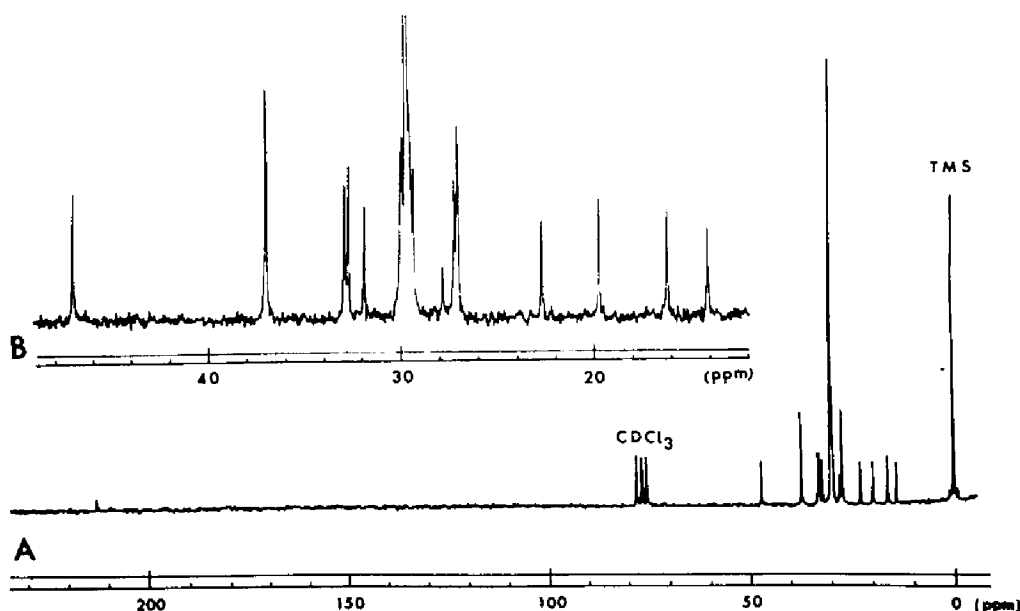
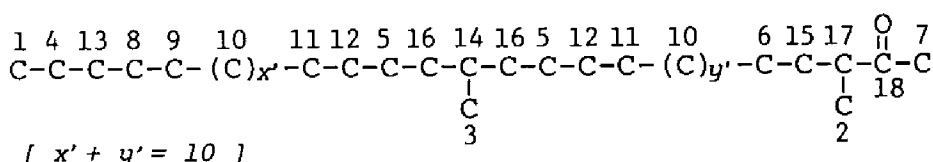


Fig. 4-2. CMR spectrum of Compound A (38mg in  $\text{CDCl}_3$ ) (25.1MHz). The spectra were recorded in the following conditions: A) 4 sec pulse repetition, 10,000 times accumulation and 6,250 Hz frequency range; B) 2-1 sec pulse repetition, 5,000 times accumulation and 1,000 Hz frequency range.

図4-2および表4-1にその結果を示す。2位のカルボニル炭素は $\delta$  212.59に小さく観察されるが、3位にアルキル置換基をもつメチルケトン値としてよく一致している<sup>18)</sup>。

Table 4-1. Assignment of carbon signals in Compound A and the corresponding calculated value on the CMR spectrum.

No.	$\delta$ (ppm)		C-H *	No.	$\delta$ (ppm)		C-H *
	obs.	calc.			obs.	calc.	
1	14.13	13.86	q	10	29.78	29.96	t...t
2	16.19	17.13**	q	11	30.02	29.96	t, t
3	19.74	19.63	q	12	30.11	30.21	t, t
4	22.73	22.65	t	13	32.00	32.40	t
5	27.16	27.27	t, t	14	32.83	32.52	d
6	27.32	27.27**	t	15	33.02	31.66**	t
7	27.92	26.47	q	16	37.16	36.91	t, t
8	29.43	29.71	t	17	47.26	47.09**	d
9	29.61	29.96	t	18	212.59	$\geq 210$	s



\* Off-resonance pattern.

\*\* Calculated with the carbonyl increments.

一方、カルボニル基から隔たったアルキル炭素のケミカルシフトに関しては、Lindemanら<sup>19)</sup>の経験式が適用できるはずである。カルボニル近傍に関してはカルボニル基による遮蔽の影響を考慮する必要がある。ここでは、数種の資料<sup>18,20,21,22)</sup>より平均的な値を求め、 $\alpha' = +15.60$  (アセチルメチル炭素)、 $\alpha = +12.50$ 、 $\beta = -5.00$ 、 $\gamma = 0.00$ の各incrementを基本アルカンに加算することにした。これらの結果を表4-1にまとめたが、実測値と構造式I'aに対する計算値はいずれも極めてよく一致した。18種類の各シグナルの帰属を表の下に炭素骨格上に示した。これらの帰属はoff-resonance スペクトルにおける $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ による分裂パターンからも矛盾なく説明できた。

CMRスペクトルの結果はI'aにおけるx, yのとりうる値をより限定するものであったが、最終的なメチル側鎖の位置決定は、物質Aおよびその誘導体の質量分析の結果による。物質Aの高分解能質量スペクトル(図4-3a)における有意なフラグメントイオンピーク $m/e$  197.1910は $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}$ (計算値197.1916)に基づくものであり、このことはメチル側鎖の位置を一義的に11位に定めるものである( $x=7$ ,  $y=17$ )。これをより確実なものとするために、物質AをWolff-Kishner還元を付し、得られる炭化水素すなわちジメチルノ

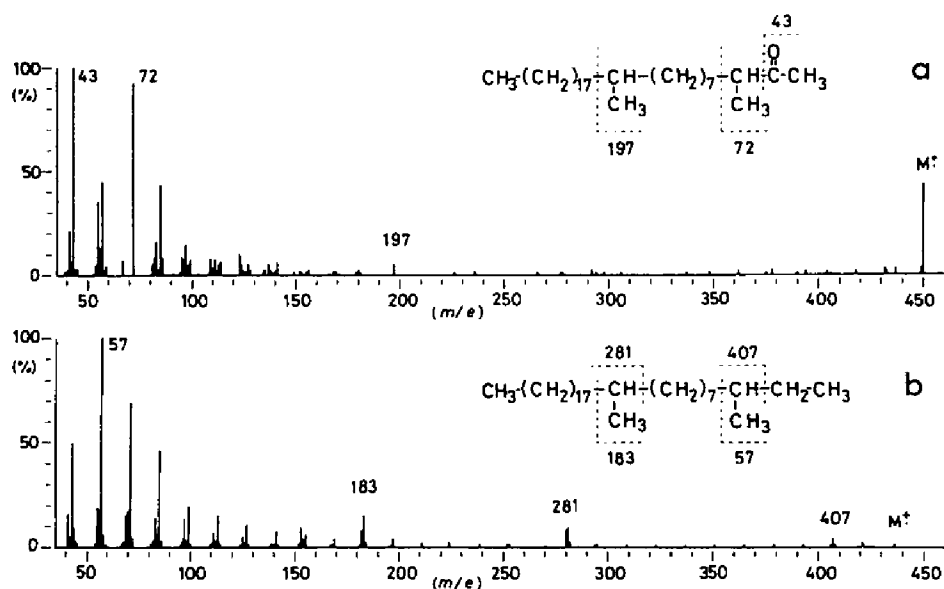


Fig. 4-3. a: High-resolution mass spectrum of Compound A. b: Mass spectrum of the hydrocarbon prepared by Wolff-Kishner reduction of Compound A (GC-MS).

ナコノサンの質量スペクトルを検討した(図4-3b)。本物質では $m/e$  183 ( $C_{13}H_{27}$ ) および 281 ( $C_{20}H_{41}$ ) に強いフラグメントイオンピークを与え、枝分れ3級炭素フラグメント部分におけるフラグメント<sup>23)</sup> によるものとして、11位にメチル側鎖をもつことを決定的にしている。また、anteiso型に特徴的なものとして、分子イオンピーク  $m/e$  436 ( $C_{31}H_{64}$ ) よりも 421 ( $M^+ - CH_3$ ) および 407 ( $M^+ - C_2H_5$ ) が比較的強く出現し、57 ( $C_4H_9$ ) が基準ピークとなっている。

以上の結果を総合し、物質Aを8, 11-ジメチル-2-ノナコサノン([a])と決定した。

## 第 2 節 物 質 B

物質Bは、質量分析の結果、分子イオンピークが  $m/e$  466に観測され、以下に述べる官能基の存在から分子式は $C_{31}H_{62}O_2$ と推定した。本物質のIRスペクトル( $CCl_4$ )では、3635および1715  $cm^{-1}$ に吸収が認められ、それぞれ水酸基およびカルボニル基の存在を示唆している。水酸基の存在は、モノトリメチルシリルエーテル( $M^+$ :  $m/e$  538)を与えることから明らかである。

物質BのPMRスペクトル( $CDCl_3$ )を図4-4に示した。 $\delta$  8.56 (3H, t,  $J=6.5$ )



に水酸基のつけねのメチレン水素が認められ、 $\delta$  1.5 付近のプロトンとカップリングしている事実から、 $\text{HO}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  の存在が予想される。物質 A と共通のカルボニル基を含む部分構造  $-\text{CH}_2-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CO}-\text{CH}_3$  の存在が、次の各シグナルから明らかである： $\delta$  2.0 8 (3H, s),

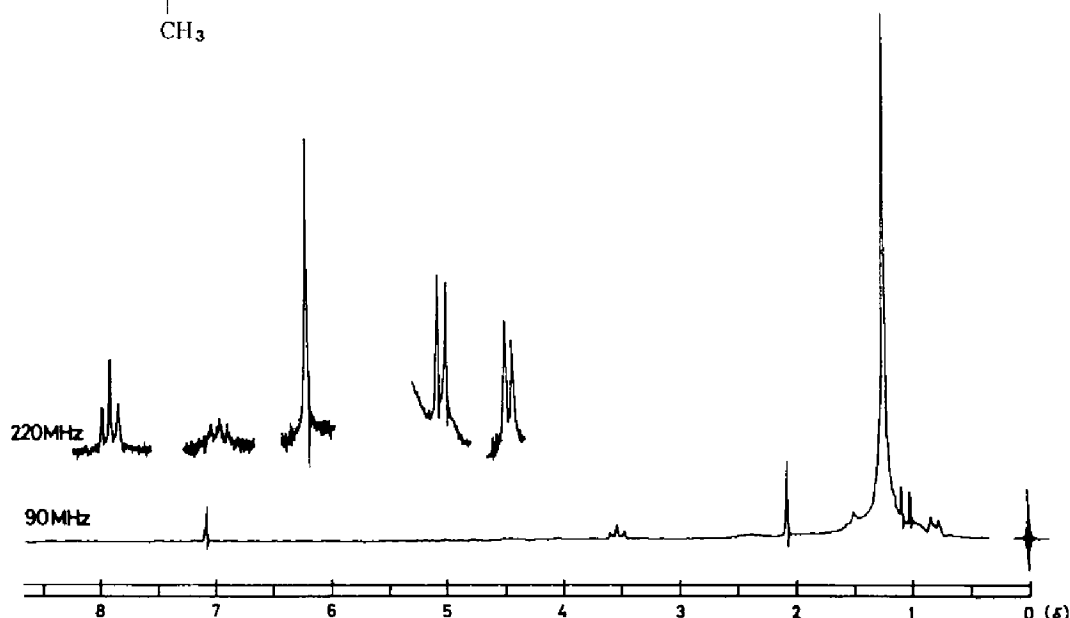


Fig. 4-4. PMR spectra of Compound B (in  $\text{CDCl}_3$ ) (90 and 220MHz).

2.4 5 (1H, sextet,  $J = 6.8$ ), 1.0 3 (3H, d,  $J = 6.8$ )。この部分構造の存在は、質量スペクトル (図 4-5) において  $m/e$  72 に基準ピークを与えていることから強く支持される ( $\text{CH}_3-\text{CH}=\text{C}(\text{OH})^+-\text{CH}_3$ )。物質 A の PMR スペクトルで認められた末端メチル基によるシグナルは観測されず、長鎖メチレン  $\delta$  1.2 ( $\sim 50\text{H}$ , m) から分岐したメチル基  $\delta$  0.8 0 (3H, broad d,  $J = 6.0$ ) の存在が認められる。以上の結果から物質 B は、図 4

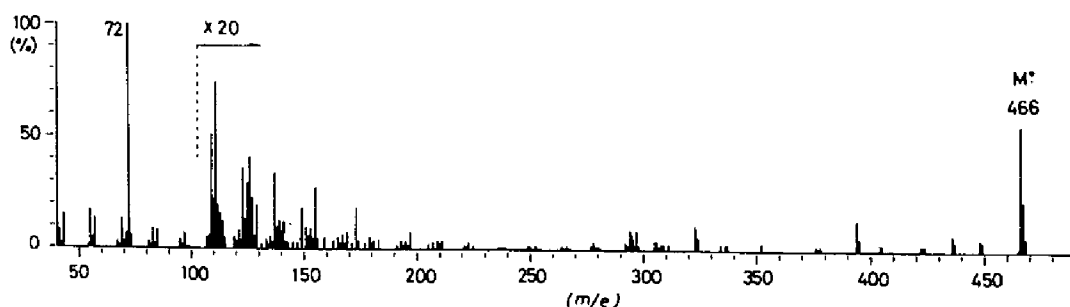


Fig. 4-5 Mass spectrum of Compound B (direct inlet system)

- 6 の枠内に示す暫定構造式 (I' b) で表わすことができる。

図 4-5 に物質 B の質量スペクトル (低分解能) を示した。この開裂パターンからは、側鎖メチル基の位置を判断しうるほど有意なフラグメントを見出すことはできない。

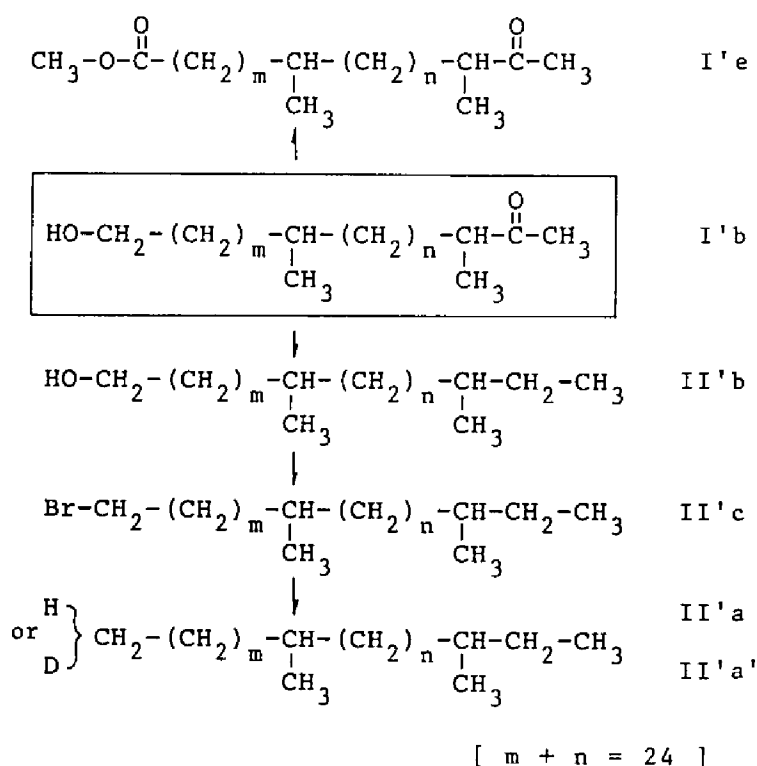


Fig. 4-6. Chemical modification procedures of Compound B.

物質 B をクロム酸酸化すると、相当するカルボン酸 (I' d) を生成する。これをメチル化してメチルエステル (I' e) を得た。このエステルは、分子イオンピークを  $m/e$  494 ( $\text{C}_{32}\text{H}_{62}\text{O}_3$ ) に与え、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$  および  $\text{CH}_3-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_2-$  両末端における McLafferty 転位ピーク  $m/e$  72 (100%) および 74 (15%) が認められ、I' b の構造をよく支持している。しかしながら、この質量スペクトルからも枝分れ部位に関する有力な手がかりを得ることはできなかった。

これを解決するために、物質 A の場合と同様に物質 B を炭化水素まで誘導し、その質量スペクトルから決定する方法が最も確実であると考えた。その経路を図 4-6 に示す。まず、Wolff-Kishner 還元により、アルコール (II' b) に導き、これを臭化水素酸で臭素化する。得られたアルキルブロミド (II' c) を  $\text{LiAlH}_4$  または  $\text{LiAlD}_4$  で水素あるいは重水素置換することに

より、目的の炭化水素（Ⅱ'a）およびω-重水素化炭化水素（Ⅱ'a'）へと導いた。ここで重水素を導入した理由は、質量スペクトルにおいて水酸基側からのアルキルフラグメントを一義的にするためである。それぞれの質量スペクトルを図4-7に示す。Ⅱ'a の場合（a）， $m/e$  183と281が有意であり、このフラグメントパターンは、物質AのWolff-Kishner 還元物のもの（図4-3b）と完全に一致した。一方、重水素化合物Ⅱ'a' の場合（b）は分子量が $m/e$  437と1質量増加するとともに、Ⅱ'a で認められた2種のフラグメントイオンピークのうち $m/e$  281が282に1質量増加している。すなわち、 $m/e$  282は図中の式に示したように重水素を含む側からのフラグメントである。したがって、メチル基の位置は一義的に11位に定めることができる。

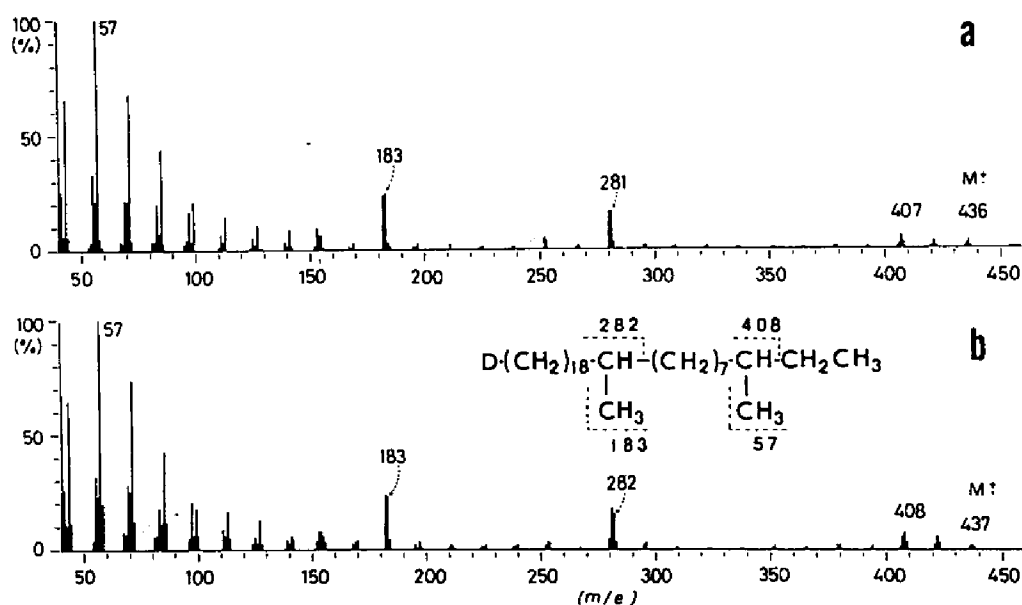


Fig. 4-7. Mass spectra of the hydrocarbon (II'a) (a), and the deuterated hydrocarbon (II'a') (b), (GC-MS).

以上の結果を総合し、物質Bは29-ヒドロキシ-3, 11-ジメチル-2-ノナコサノン（Ⅱb）であると結論した。

## 実 験

GLCはYanaco GCG-550Fを使用し、2%OV-17 (Chromosorb W)，カラム温度220℃で分析した。

1) 物質Aの2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾン

2, 4-ジニトロフェニルヒドラジン 100 mg と濃硫酸 20  $\mu$ l をエタノール 20 ml に溶解し、一夜放置して上澄部を試薬溶液とする。物質 A の粗結晶 10 mg をエタノール 1 ml に溶解し、試薬溶液 4 ml を加え 3 日間放置後、エーテルで分液処理する。カラムクロマトグラフィー（シリカゲル、5 g）によりベンゼン溶出部を得、エタノールより結晶化したが、TLC 上で  $R_f$  0.70 と 0.65（展開溶媒：ヘキサン：ベンゼン（1：1））に 2 成分（前者が 90% 以上に分離したため、再びカラムクロマトグラフィー（シリカゲル 5 g）により精製し、主成分をヘキサン：ベンゼン（4：1）で溶出した。結晶化をくり返し、最終的にエタノール：酢酸エチル（1：1）より再結、黄色結晶 8.2 mg を得る。mp 55-56°C. MS： $m/e$  630.5066 ( $M^+$   $C_{37}H_{66}N_4O_4$ ，計算値： $m/e$  630.5080)。PMR： $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 10.94 (1H, m), 9.10 (1H, d,  $J=2.6$ ), 8.32 (1H, dd,  $J=2.6$  および 9.0), 7.98 (1H, d,  $J=9.0$ ), 2.65 (1H, sextet,  $J=6.8$ ), 1.98 (3H, s), 1.13 (3H, d,  $J=6.8$ ), 0.84-0.81 (6H, m)。

## 2) 物質 A の $LiAlH_4$ 還元

物質 A 14 mg のエーテル（5 ml）溶液に  $LiAlH_4$  15 mg を加え、1 夜攪拌する。2N HCl で分液処理し、溶媒留去すると定量的にアルコール体の不定形固体を得る。mp 29-32°C. MS： $m/e$  452 ( $M^+$ ), 45 (100%)。IR： $\nu$  (CCl<sub>4</sub>) 3620. GLC： $R_t=5.7$ 。

本物質をピリジン：無水酢酸（1：1）でアセチル化することにより、定量的に 3, 11-ジメチル-2-ノナコシル アセテートを得る（白色ロウ状物質）。MS： $m/e$  434 ( $M^+$  -  $CH_3COOH$ ), 43 (100%), 87 (56%)。PMR： $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.8 (1H, m), 1.99 (3H, s), 1.12 および 1.10 (計 3H, dd\*,  $J=6.8$ ), 0.9~0.8 (9H, m), \* 2 位のアセトキシと 3 位のメチル基はスレオ・エリスロのはば当量混合物である。GLC： $R_t=8.1$ 。

## 3) 物質 A の Wolff-Kishner 還元 (Ia)

ジエチレングリコール 0.7 ml に KOH 80 mg を溶解し、物質 A 5 mg および 80% ヒドラジンヒドラート 0.12 ml を加え 5 時間還流する（油浴温度 185°C）。生成物をヘキサンにて分液処理し、これをシリカゲル（2 g）層を通して濾過精製し、2.9 mg の Ia を得る。羽毛状晶，mp 27°C. MS：図 4-3 h. GLC： $R_t=2.4$ 。

## 4) 物質 B のクロム酸酸化 (Id) およびそのメチルエステル化 (Ie)。

物質 B 1 mg をアセトン 1 ml に溶解し、Jones 試薬溶液（無水クロム酸 500 mg，水 1 ml，アセトン 8 ml，濃硫酸 1 ml）1 ml を加え、室温下 1 夜放置する。反応液をベンゼン抽出し、カルボン酸 (Id) を得る。これをベンゼンと 5% 塩酸-メタノール 4 ml 中で 2 時間加熱還流し、溶媒留去後、シリカゲル（2 g）層をベンゼンを通して溶出し、不定形固体 (Ie) を得る。MS： $m/e$  494 ( $M^+$ )。GLC： $R_t=18.5$ 。

5) 物質BのWolff-Kishner還元(Ⅱb)

物質Aの場合と同様の反応を行ない、無色結晶性固体を得る。mp 41-43℃。GLC:  $R_t$  = 7.5. トリメチルシリルエーテル; MS:  $m/e$  524 ( $M^+$ ), GLC:  $R_t$  = 6.5 min.

6) アルコール体Ⅱbの臭素化(Ⅱc)

アルコール(Ⅱb) 1.5 mg を 47% HBr 1 ml および濃硫酸 0.8 ml とともに 24 時間攪拌加熱(油浴温度 120℃)する。反応液をヘキサンで抽出し、シリカゲル(8 g)層をとおして精製し、アルキルブロミド(Ⅱc)を油状物として得る。PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.40 (Br-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, t,  $J$  = 6.5)。GLC:  $R_t$  = 9.8.

7) アルキルブロミドⅡcの水素および重水素置換(Ⅱa, Ⅱa')

アルキルブロミド(Ⅱc) 1.5 mg をテトラヒドロフラン 3 ml に溶解し、LiAlH<sub>4</sub> 30 mg を加え 4 時間還元する。反応液に希塩酸を注ぎ、ヘキサン抽出し、シリカゲル(3 g)層をヘキサンを用いて溶出し、無色油状のⅡaを得る。MS:  $m/e$  436 ( $M^+$ ), 図 4-7 a. GLC:  $R_t$  = 2.4.

同様に LiAlD<sub>4</sub> (E. Merck) によって置換を行ない、無色油状のⅡa'を得る。MS:  $m/e$  437 ( $M^+$ ), 図 4-7 b. GLC:  $R_t$  = 2.4.

## 第 5 章 性フェロモンの合成

物質 A (Ia) および物質 B (Ib) の化学構造および生物活性を証明するために、両化合物の合成を行なった。物質 A, B はいずれも 2 個の不斉炭素原子を保有するが、本合成はその平面構造のみを満足するものである。

### 第 1 節 物質 A および B の合成

#### 1. 物質 A の合成 (図 5-1)

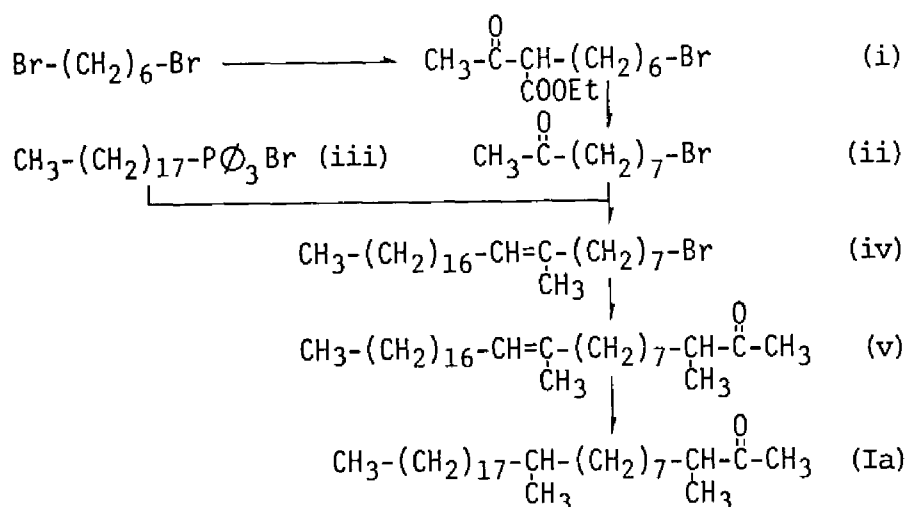


Fig. 5-1. Synthetic route of Compound A (Ia)

1, 6-ジブロモヘキサンにアセト酢酸合成を行ないプロモ-ケト-エステル (i) とし、これを酸加水分解脱炭酸してプロモ-ケトン (ii) に導いた。これをステアリル トリフェニルフォスフォニウム イリドと Wittig 反応することにより、プロモ-オレフィン (iv) を得た。これは E, Z-異性体のほぼ等量混合物であった。異性体を分別することなく、ひきつづきメチルアセト酢酸エチルによるアルキル化を行ない、アルカリ加水分解に続く脱炭酸反応に付し、目的物のデヒドロ体 (v) に導いた。これを接触水素添加することにより、目的物 (Ia) の無色針状晶 (mp 29-31°C) を得た\*。

\* Schwarz ら<sup>24)</sup> および Burgstahler ら<sup>25)</sup> はそれぞれ別の経路で物質 A の合成を試み、雄成虫に対する性フェロモン活性を認めている。

2. 物質 B の合成 (図 5-2)

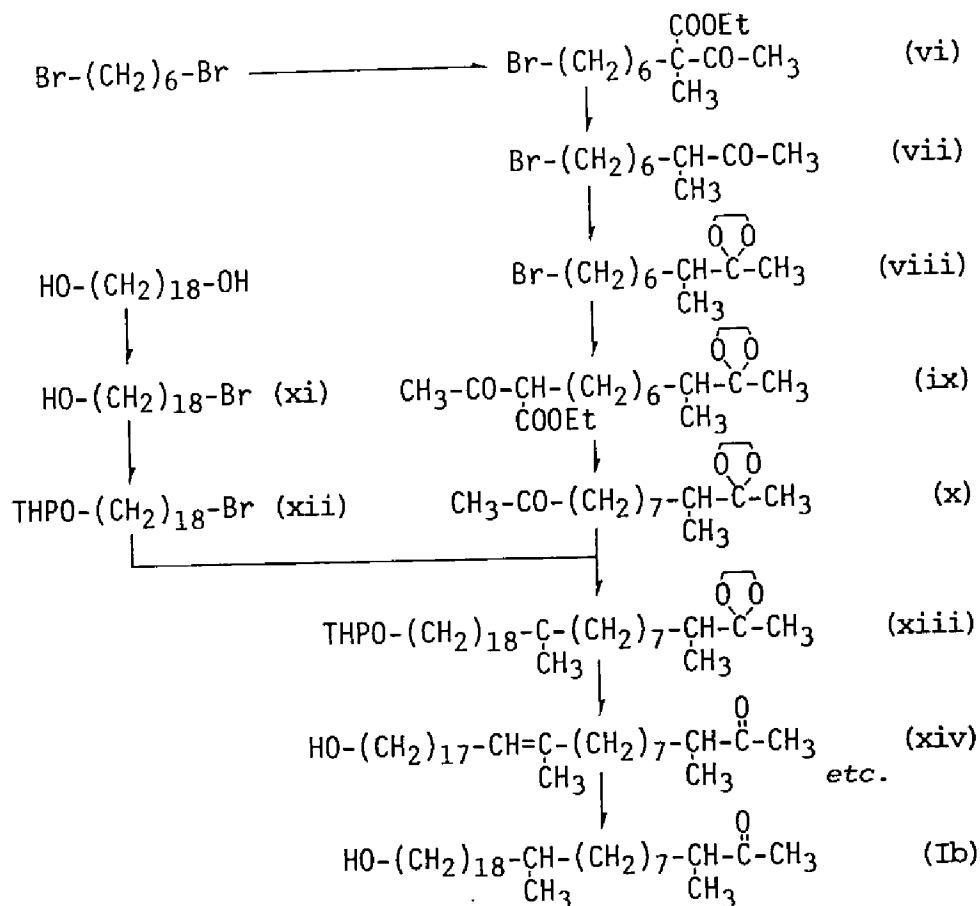


Fig. 5-2. Synthetic route of Compound B (Ib).

1. 6-ジブロモヘキサンに、メチルアセト酢酸エチルを作用させ、酸性加水分解脱炭酸し、フェロモンの末端カルボニル部分の骨格を最初に合成した。このプロモークトン (vii) をいったんエチレンケタール (viii) に導き、再びアセト酢酸合成にひきつづき加水分解脱炭酸を行なうことにより、メチルケトン (x) とした。一方、18-ブロモオクタデカン-1-オール (xi) をテトラヒドロピラニル エーテル (xii) とし、この Grignard 試薬とメチルケトン (x) を反応せしめ、フェロモン骨格を形成する3級アルコール (xiii) に導いた。これを *p*-トルエンスルホン酸を触媒として脱水すると同時に、ケタールおよびテトラヒドロピラニル エーテルをはずし、目的物のデヒドロ体 (xiv) を得た。これは、脱水部位における位置・幾何異性体の混

合物と判断されたが、接触水素添加することにより、結晶性の物質すなわち目的の **1b** を与えた (mp 40 - 41°C)。

合成によって得られた **1a** および **1b** はともにクロマトグラム (TLC, GLC)、スペクトルデータ (IR, PMR, MS) において、天然物に完全に一致した。しかし、融点に関しては、いずれも天然物より低い値を示した。これは、合成物が、分子内に存在する 2 個の不斉炭素原子における 4 種の立体異性体の混合物であるためだと考えられる。すなわち、合成 **1a**, **1b** は、いずれもジアステレオマーのラセミ体の混合物である。このジアステレオマーの相互は、GLCあるいはCMRにおいてまったく分離しなかった。これらの絶対立体構造に関しては、あらためて第 7 章に述べる。

## 第 2 節 合成物の生物活性

物質 A, B の合成物と天然物の生物活性の比較を行なった。生物検定は、第 2 章第 4 節の方法に準じたが、この場合は重量基準の希釈系列を調製し、各濃度における雄の翅上げ反応率を求めた。その結果を図 5-3 に示す。

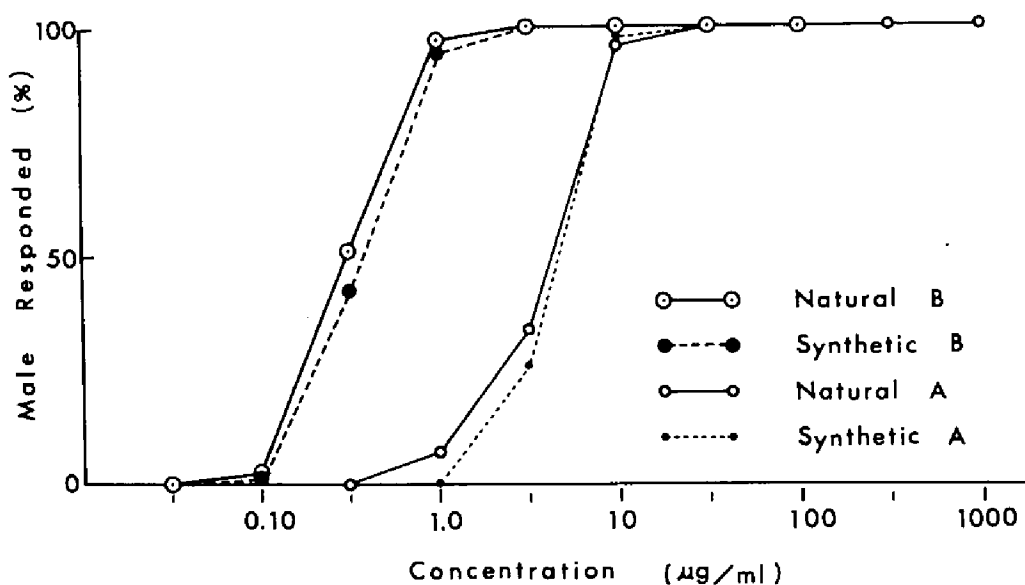


Fig. 5-3. Male wing-raising activities of the natural and synthetic pheromones (Compound A and B). The activity at each concentration is expressed by the mean value of more than 5 series of assay using each 10 test males.



各点は、5連(各10雄)の平均値である。物質A、Bともに合成物と天然物の間ではほとんど差はなく、極めて近い反応曲線が得られた。しかし、ここで注目されるのは、物質AとBの生物活性の間に顕著な差が認められることである。翅上げ反応率90%以上に達する点でみると、物質Aの場合10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、物質Bにおいては1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり、物質BはAよりもほぼ10倍高い生物活性を有することを示している。雌抽出物中の画分A、Bの生物活性はF. E. /ml を単位としてみれば、その寄与はほぼ同等であることをみてきた(第3章第1節)が、単離された物質BがAに比して著しく少なかった(同第2節)一因は、この事実を反映したものとして理解される。

## 実 験

### 1) 9-ブロモ-3-カルボエトキシ-2-ノナノン(I)

無水エタノール110 ml にナトリウム5.75 g を溶解し、アセト酢酸エチル32.5 g を滴加、45分間加熱攪拌(油浴温度70-80℃)する。放冷後、過剰量の1,6-ジブロモヘキサン(121 g)をベンゼン(70 ml)溶液として加え、1時間還流した後、大部分のエタノールを常圧下留去する。反応混合物は $\text{CCl}_4$ で分液処理し、減圧蒸留を行なう。過剰の1,6-ジブロモヘキサンを留去したのち、ブローケートエステル(i)の留分(無色油状物)を得る(42.8 g, 61%)。bp 125-130℃(0.1 mmHg)・IR:  $\nu(\text{film})$  1735, 1710. PMR:  $\delta(\text{CCl}_4)$  4.12(2H, q,  $J=6.8$ ), 3.82(2H, t,  $J=6.5$ ), 3.22(1H, t,  $J=6.8$ ), 2.10(3H, s), 1.24(3H, t,  $J=6.8$ ). GLC:  $R_t=15.2$  (Yanaco G-80, 15%PEG-20M, 180℃).

### 2) 9-ブロモ-2-ノナノン(II)

先に得たブローケートエステルの全量に、プロピオン酸70 ml と47% HBr 100 ml を加え、2時間加熱還流する。反応液はベンゼンで分液処理し、減圧蒸留により無色の油状物を得る(24 g, 81%)。bp 106-110℃(5 mmHg). IR:  $\nu(\text{film})$  1710. PMR:  $\delta(\text{CCl}_4)$  3.33(2H, t,  $J=6.5$ ), 2.80(2H, t,  $J=6.8$ ), 2.03(3H, s). GLC:  $R_t=5.7$  (分析条件は同上).

### 3) 1-オクタデシル トリフェニルフォスフォニウム ブロミド(III).

1-ブロモオクタデカン43.8 g とトリフェニルフォスフィン34.1 g にベンズニトリル<sup>26)</sup>を加え、150℃に15時間加熱する。放冷後、これにエーテルを加えたときに析出する結晶をろ集し、エーテル:ベンゼン混合溶媒より再結することにより、フォスフォニウム塩の無色結晶を得る(52.7 g, 68%)。mp 94-95℃. PMR:  $\delta(\text{CD}_3\text{OD})$  ~7.8(15H, m), 0.86(3H, t).

4) 1-ブロモ-8-メチル-8-ヘキサコセン(IV)

フォスフォニウム塩7.1gをエーテル180ml中に懸濁させ、0℃、窒素気流下、*n*-ブチルリチウム(20%ヘキサン溶液, E. Merck) 8mlを滴加する。生成した橙赤色のイリド溶液にブロモ-ケトン(II) 2.2gのエーテル溶液(10ml)を加える。反応混合物を少量のシリカゲル層を通して過減圧濃縮し、これをシリカゲルカラム(60g)によって精製し、ヘキサン溶出部よりブロモ-オレフィン(IV)の結晶と油状物の混合物を得る(2.9g, 6.4%)。これは、*E*-および*Z*-異性体のはば等量混合物である。GLC:  $R_t = 11.8$ および $13.1$ (Yanaco G-80, 5%SE-30, 210℃)。PMR:  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 5.10(1H, m) 3.37(2H, t,  $J = 7.0$ ), 2.64および2.55(計3H, 各broad s)。

5) 8, 11-ジメチル-11-ノナコセン-2-オン(V)

カリウム *t*-ブトキシド溶液(カリウム117mg, *t*-ブチルアルコール2ml)にメチルアセト酢酸エチル(430mg)を加え、しばらく加熱する。これにブロモ-オレフィン(IV) 856mgのベンゼン溶液(1ml)を加え、2時間加熱還流する。次に加水分解のため5%KOH-エタノールを10ml加え、1夜室温放置後、2時間還流し脱炭酸を完了させる。常法により精製を行ない無色油状物を得る(311mg, 9.8%)。IR:  $\nu$ (film) 1710。PMR:  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 2.47(1H, sextet,  $J = 6.8$ ), 2.08(3H, s), 1.03(3H, d,  $J = 6.8$ )

6) 8, 11-ジメチル-2-ノナコサノン(IIa)

目的物のデヒドロ体(V) 281mgをヘキサン10mlとエタノール5mlに溶解し、酸化パラジウム30mgの存在下、はげしく攪拌しながら接触水素添加(常圧)を行なう。触媒を分別し、溶媒留去の後、結晶性物質を定量的に得る(281mg)が、これをさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エタノールより再結を繰り返して、純粋の物質(IIa)とした。mp 29-31℃。MS:  $m/e$  450( $M^+$ ), 72。IR:  $\nu$ (Nujol) 1709。PMR:  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 2.49(1H, sextet,  $J = 6.8$ ), 2.10(3H, s), 1.04(3H, d,  $J = 6.8$ ), 0.84(3H, t,  $J = 6.0$ ), 0.82(3H, d,  $J = 6.0$ )。CMR:  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) 14.12, 16.22, 19.72, 22.76, 27.07, 27.31, 27.89, 29.41, 29.76, 29.99, 31.98, 32.79, 33.03, 37.11, 47.27, 212.77。GLC:  $R_t = 18.0$ (5%PEG-20M), 17.4(5%SE-30), 26.5(5%OV-17), (Yanaco G-80, 240℃, 図3-5参照)。2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾン: 黄色微針晶 mp 52.5℃。

7) 9-ブロモ-8-カルボエトキシ-8-メチル-2-ノナノン(VI)

カリウム *t*-ブトキシド溶液(カリウム5.9g, *t*-ブチルアルコール150ml)にメチルアセト酢酸エチル26gを加え加熱(45分, ~80℃)後、過剰量の1, 6-ジブロモヘキサン(58.7g)をベンゼン30mlに溶解して加え、3時間加熱還流する。常法により精製し、

無色油状物を得る (2.49 g, 56%)。bp 154-156° (2 mmHg)。IR:  $\nu$  (film) 1735, 1710. PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>): 4.13 (2H, q,  $J=7.0$ ), 3.32 (2H, t,  $J=6.5$ ), 2.02 (3H, s), 1.23 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.22 (3H, s)。

8) 9-ブロモ-3-メチル-2-ノナノン (VII)

ブロモ-ケト-エステル 51 g を酢酸 60 ml と 47% HBr 80 ml の混液とともに 24 時間加熱還流する。反応混合物を Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で中和後、エーテル抽出し、減圧蒸留により精製、無色油状物を得る (29 g, 75%)。bp 112-118°C (3 mmHg)。IR:  $\nu$  (film) 1710. PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>): 3.32 (2H, t,  $J=6.5$ ), 2.34 (1H, sextet,  $J=6.8$ ), 2.02 (3H, s), 1.02 (3H, d,  $J=6.8$ )。

9) 9-ブロモ-2,2-エチレンジオキシ-3-メチルノナン (VII)

ブロモケトン 31.4 g, エチレングリコール 15 g, *p*-トルエンスルホン酸 0.5 g をベンゼン 200 ml に溶解し、反応槽と還流冷却管の間に water trap を装着し、24 時間加熱還流しつつ水を共沸除去する。反応物を常法により処理し、無色油状物を得る (25 g, 67%)。bp 125-130°C (3 mmHg)。PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>): 3.77 (4H, s), 3.29 (2H, t,  $J=6.5$ ), 1.09 (3H, s), 0.85 (3H, d,  $J=6.8$ )。

10) 2-アセチル-10,10-エチレンジオキシ-9-メチルウンデカン酸メチル (IX)

ナトリウム エトキシド溶液 (ナトリウム 4.5 g, エタノール 100 ml) にアセト酢酸エチル 26 g を加え、しばらく加熱したのち、ひきつづきブロミド (VIII) 25 g を加え、2 日間 45°C に保つ。反応液は分液処理後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 850 g) で精製し、ベンゼン:エーテル (50:1) 溶出部より無色油状物を得る (18 g, 60%)。IR:  $\nu$  (film) 1735, 1710. PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>): 4.12 (2H, q,  $J=7.0$ ), 3.80 (4H, s), 3.18 (1H, t,  $J=7.0$ ), 2.10 (3H, s), 1.28 (3H, t,  $J=7.0$ ), 1.10 (3H, s), 0.85 (3H, d,  $J=6.8$ )。

11) 11,11-エチレンジオキシ-10-メチルウンデカン (X)

ケトエステル (IX) 6.3 g を 5% KOH-エタノール 60 ml に溶解し、1 夜放置後 3 時間加熱還流して脱炭酸を終結させる。常法により生成物を精製し無色油状物を得る (2.5 g, 51%)。bp 140-145°C (3 mmHg)。IR:  $\nu$  (film) 1710. PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>): 3.80 (4H, s), 2.30 (2H, t,  $J=6.8$ ), 2.01 (3H, s), 1.10 (3H, s), 0.85 (3H, d,  $J=6.8$ )。

12) 18-ブロモ-1-ヘキサデカノール (XI) およびそのテトラヒドロピラニル エーテル (XII)

出発物質とした 1,18-オクタデカンジオールは次の方法によって合成したものである。まず、1,12-ジブロモデカンの bifunctional Grignard 試薬を調製し、これにアリル

ブロミドをカップリングさせて1, 17-オクタデカジエンに導く。このジオレフィンにハイドロボレーションを行ない、ホウ素化複合体<sup>27)</sup>を得る。これにアルカリ性下、過酸化水素を作用させ酸化分解により、1, 18-オクタデカンジオールを好収率で得る。無色針状晶 (mp 87℃, ベンゼンより再結; 文献値<sup>28)</sup> 96-98℃)。融点が低い値を示したのは、本物質が水酸基の位置異性体を微量に含むためと考えられる。

1, 18-オクタデカンジオール 34.3 g, ヘプタン 500 ml, 47% HBr 135 ml および濃硫酸 20 ml をはげしく攪拌しつつ20時間加熱還流する。ヘプタン層を熱湯で分液洗浄し、減圧下に濃縮乾固させる。これは、目的のプロモヒドリン (XI) 以外にジブロミドおよび、未反応ジオールを含むが、精製を行わず、ひきつづきテトラヒドロピラニル エーテル化を行った。この混合物全量に2, 3-ジヒドロピラン 42 g と *p*-トルエンスルホン酸 25 mg を加えて約10時間加熱する。過剰のジヒドロピランを減圧下留去した後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 250 g) により精製を行ない、ヘキサン:ベンゼン (3:1) 溶出部より目的物 (XII) を低融点の無色固形物として得る (33.5 g, 64%)。PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.52 (1H, m), 3.37 (2H, t,  $J=6.5$ ), 4.0-3.2 (4H, m)。

18) 2, 2-エチレンジオキシ-3, 11-ジメチル-29-(2'-テトラヒドロピラニル)-オキシ-11-ノナコサノール (XIII)

上で得た XII 4.38 g とマグネシウム 0.3 g およびエーテル 20 ml より Grignard 試薬を調製し、これにケタール-ケトン (X) 2.56 g をエーテル (20 ml) 溶液として滴加し、2時間加熱還流する。生成物を分液処理後、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル 70 g) によって精製し、ベンゼン:酢酸エチル (10:1) で溶出される画分より、目的物 (XIII) の結晶性固型物を得る (3.12 g, 51%)。IR:  $\nu$  (film) 3450. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.58 (1H, m), 3.90 (4H, s), 4.0-3.2 (4H, m), 1.20 (3H, s), 1.11 (3H, s), 0.92 (3H, d,  $J=6.8$ )。

14) 29-ヒドロキシ-3, 11-ジメチル-11-ノナコセン-2-オン他 (XIV)

8級アルコール (XIII) 1.83 g を2-ブタノン 100 ml に溶解し、*p*-トルエンスルホン酸 0.5 g 存在下8時間加熱する。この時点で脱ケタールと脱水が完了する。次に、テトラヒドロピラニル エーテルをはずすため、溶媒の半量ほどを減圧留去後、メタノール 70 ml を加えて再び4時間加熱還流する。生成物は最終的にカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 45 g) で精製し、物質 B のデヒドロ体混合物の不定形固体を得る (1.06 g, 76%)。IR:  $\nu$  (film) 3400, 1715. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5.03 (1H, m), 3.59 (2H, t,  $J=6.2$ ) 2.45 (1H, m), 2.08 (3H, s), 1.63 および 1.54 (計 3H, 各 broad s), 1.04 (3H, d,  $J=6.8$ )。

15) 29-ヒドロキシ-3, 11-ジメチル-2-ノナコサノン (XV)

オレフィン体 (XIV) 0.98 g をヘキサン:エーテル (1:1) 50 ml に溶解し、酸化白金

20 mg を加えて 6 ) と同様に常圧下水素添加を行なう。触媒を濾別し、溶媒を留去したのち、定量的に目的物を得る。これをさらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、ヘキサンからの再結を繰り返し、無色粒状固体 0.56 g を得る。mp 40-41°C. MS:  $m/e$  466 (M<sup>+</sup>), 72. IR:  $\nu$  (film) 3400, 1715. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 8.59 (2H, t,  $J=6.5$ ), 2.45 (1H, sextet,  $J=6.8$ ), 2.09 (3H, s), 1.04 (3H, d,  $J=6.8$ ), 0.82 (3H, broad d,  $J=6.0$ ). GLC:  $R_t=17.5$  (Yanaco GCG-550F, 2%OV-17, 220°C). 2,4-ジニトロフェニルヒドラゾン: 橙黄色微針晶 mp 67-71°C.

## 第 6 章 微量活性成分の検索

チャパネゴキブリ雌の体表から分離されたワックスのもつ性フェロモン活性は、2種の物質AおよびBの作用として十分説明できるものであったが、第3章第1節で指摘したように、このはかに微弱ではあるが、クロマトグラム上で画分AとBの中間の極性を示す活性画分Cの存在を認めた。この画分に含まれる活性物質Cが物質A、Bに匹敵する生物活性を保有するとすれば、その量は極めて微量と考えられるが、以下、この物質の化学構造を明らかにする目的で精製を進めた。

### 第 1 節 画分Cの化学的挙動

22万頭の雌を原料とした場合(第3章第2節)の画分Cは、最初のカラムクロマトグラフィーにおけるベンゼン：酢酸エチル(10:1)で溶出する画13の画分(2.13g)に対応する(表8-1)。この画分はそのままでは活性を示さないが、エーテルに溶解し、2規定の水酸化ナトリウムおよび塩酸で分液処理して得られる中性画分(1.71g)は弱い活性を示した。

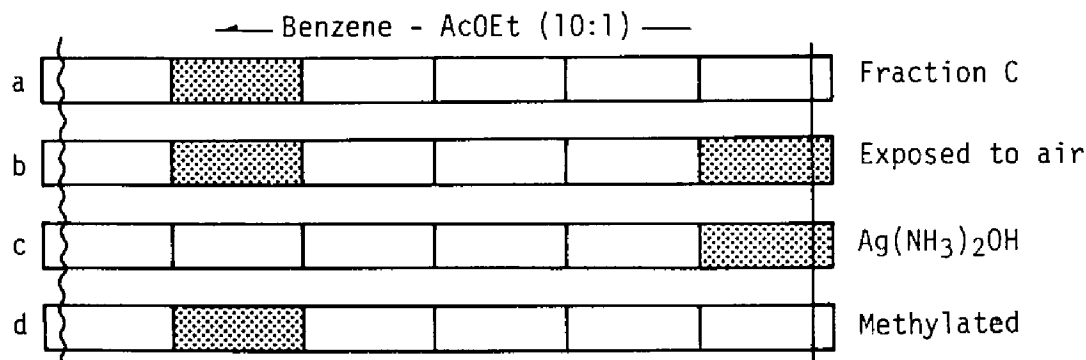


Fig. 6-1. Thin-layer chromatographic behavior of Fraction C and its chemically affected products, showing their active zones.

物質のTLC上での挙動は、図6-1aに示すように物質AおよびBとは明らかに異なっている(比較:図8-4)。ところが、たまたまこの画分を乾固した状態で室温下に数ヶ月保存しておいた結果、図6-1bに示すように、原点付近にも活性が出現し、本来のゾーンの活性は次第に低下してゆく傾向が判明した。すなわち、物質Cは、この保存状態においてかなり不安定で新たな活性物質C'に徐々に移行するものと想像される。ベンゼン溶液として希釈しておく、それ以上進行することはなかった。ひとつの可能性として、空気酸化が考えられたので、画分C(精製により画分C'を除いたもの)に、Tollens 試薬<sup>29)</sup>あるいはJones 試薬(第4章実験4)を作用させたものについてTLC分取を行なった。図6-1cに示すようにTollens 試薬

(エタノール溶液)によって処理された画分Cでは、本来の位置の活性は全く消失し、新たに原点ゾーンに活性が出現した(試薬から硝酸銀を除いたブランクテストでは、変化は認められなかった)。また、Jones 試薬(アセトン溶液)の場合も Tollens 試薬の場合と同じ挙動を示した。Tollens 試薬で容易に変化を受けたことから、アルデヒドからカルボン酸への酸化が示唆される。そこで、原点ゾーンの活性成分を分取し、ジアゾメタンを作用させた。そのものもお活性を示したが、原点ゾーンの活性は消失し、再び極性の低いゾーンが活性を示した(図6-1d)。同様の現象は、5%塩酸-メタノール溶液によるメチル化処理によっても認められた。一連の実験から、物質Cはアルデヒド基をもち、酸化によってカルボン酸となり、メチル化されてメチルエステルを与えたと考えるのが最も合理的である。化学変化を受けたものがお活性を示したことは興味あることである。

## 第 2 節 画分 C および C' の精製

上で得た知見に基づいて中性部1.71gの精製を進めた(図6-2)。シリカゲル30gを用いてカラムクロマトグラフィー(24mm×12.5cm)に付すと、本来の活性画分C(No.72-

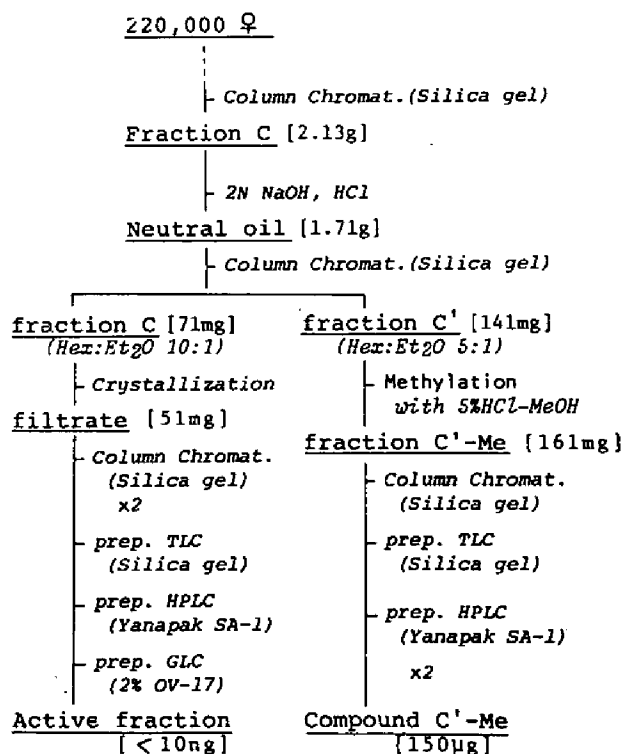


Fig. 6-2. Purification procedure of Fraction C.

87, 71mg) の後に、空気酸化されたと考えられる画分 C' (No. 117-155, 141mg) が出現した (図 6-3)。以下、これら双方の精製過程について述べる。

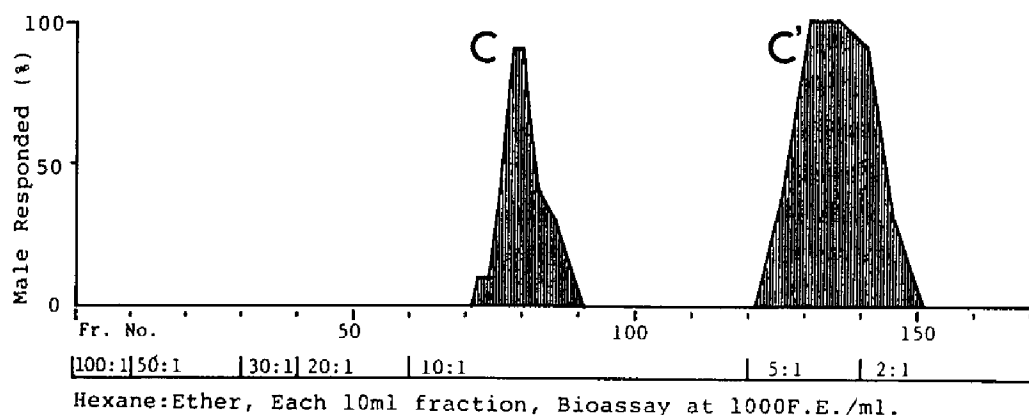


Fig. 6-3. Column chromatography of Fraction C.

#### 1. 画分 C

図 6-2 左に示す手順で画分 C の精製を行なった。画分 C を少量のヘキサンに溶解し、析出する不活性な結晶 (21mg : PMR, GLC などから、1-オクタコサノールと 1-トリアコンタノールのほぼ等量の混合物と同定) を分別し、活性部 (51mg) をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル 7.0g) により分離する。ヘキサン:エーテル (20:1) で溶出する活性部 (1.2mg) を再びシリカゲル (4g) により分離した。ベンゼンで溶出する約 1mg の活性油状物を得た。この全量を TLC 分取 (シリカゲル, 厚さ 0.25mm, 20×5cm<sup>2</sup>; 展開溶媒: ベンゼン:酢酸エチル (30:1)) に付し、活性ゾーン *R<sub>f</sub>* 0.5-0.6 より、約 0.2mg を得た。次に、この全量を HPLC により分離した。ヘキサン:酢酸エチルのグラディエント (Yanapak SA-1 (2mm×50cm), 流速 100ml/hr, 圧力 200kg/cm<sup>2</sup>) による分取結果を図 6-5a に示す。活性は、No. 14 および 15 に認められた。No. 15 の全量を、1ml, 3ml, 10ml, 30ml に fill up した各希釈溶液 (CCl<sub>4</sub>) に対する雄の反応率は、それぞれ 100%, 48%, 8%, 0% であった。仮りに、物質 C が単位重量あたり物質 A と同じ活性をもつとすれば、図 5-3 の物質 A の力価曲線にあてはめると、その含有量は 10μg 程度と見積もることができる。No. 15 の GLC 分析の結果, *R<sub>t</sub>* = 8.9, 5.1, 6.6, 11.0, 27.0 min に各ピークを認めた (Yanaco G-80, 2%OV-17, 270°C)。そこで、次に No. 15 の全量の GLC 分取を行なった (Yanaco G-80, 2%OV-17, 250°C)。2分おきに分取した各フラクションについて、ブランクテストとの比較の結果、活性ゾーンは *R<sub>t</sub>* = 14-16 min のフラクションに認められた。このフラクションの全量を 100μl の四塩化炭素に溶解したときの翅上げ反応率は 80% であった。一方、FID によりこのフラクションの分析を行なった結果、活性ゾーンに顕著なピークを見出すことはできなかった (検出感度から、



10 ng 以下と推定される)。HPLC分取における $R_t$  15のGLC分析条件で認められた $R_t$  = 6.6 min のピークは少なくともこのフラクションに含まれるはずであるが、分取操作中不安定なため損失したものと考えられる。

## 2. 画分 C'

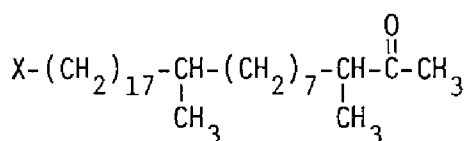
物質Cは単離に至らなかったが、次にその酸化物と思われる物質C'の単離を試みた(図6-2)。カルボン酸と考えられるので、精製を容易にするため、画分C'をあらかじめメチル化処理(5%塩酸-メタノール15 ml, ベンゼン10 ml とともに5時間加熱還流後、減圧下溶媒留去)、メチルエステル(物質C'-Me と仮称する)として以下の単離操作を行なった。まず、メチル化処理された混合物(161 mg)をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(5 g)に付し、ベンゼンで溶出する活性部を集めた(3.4 mg)。次にTLC分取(シリカゲル、厚さ0.5 mm,  $20 \times 20 \text{ cm}^2$ , 展開溶媒:ヘキサン:エーテル(3:1))を行ない、活性ゾーン $R_f$  0.6付近より約0.5 mgの油状物を得た。これをひきつづきHPLCにより、次に示す(1)の条件で分取し、活性部をさらに(2)の条件で分取を繰り返した(いずれもYanapak SA-1)；

- (1)ヘキサンから5%酢酸エチル/ヘキサンに至る直線的グラディエント(流速100 ml/hr, 圧力190 kg/ml)。各2 mlを分取し、混合率2.6-2.7%の画分に活性を認めた。
  - (2)ヘキサンからベンゼンに至るグラディエント(流速100 ml/hr, 圧力190-270 kg/cm<sup>2</sup>)。48 mlを溶出し、100%ベンゼンになった時点から12 ml溶出した後の4 mlが活性を示した。
- (2)で得た活性部は、GLCにおいて $R_t$  = 18.5 min に単一のピークを与えた(Yanako GC-G-550 F, 2%OV-17, 220°C)。GLCにおける面積強度から、その収量は約150  $\mu$ gと算出された。

## 第 3 節 物質 C' の 構 造

前節で得た単一物質すなわち物質C'-Meは、PMRスペクトル( $\text{CDCl}_3$ )において $\delta$  1.2付近に多くのメチレン成分が観測され、 $\delta$  3.64および2.10には、それぞれカルボメトキシおよびアセチル基に帰属される1重線のシグナルが認められた。質量スペクトル(図6-4a)では分子イオンピークが $m/e$  494に認められ $m/e$  72が基準ピークとなっている。このスペクトルパターンは物質Bを酸化後メチル化して得られる物質Ie(第4章実験4)のものとほぼ完全に一致した。GLCにおいてもIeと同じ保持時間を示すことから、その構造はIeの暫定式で表わすことができる。しかし、この質量スペクトルからは、 $m$ ,  $n$ を定めることはできない。一般に、枝分れ飽和高級脂肪酸メチルの質量スペクトルにおいては、カルボメトキシを含む側の3級炭素部分におけるフラグメントイオンが有意な強度に現われることが知られている<sup>30)</sup>。そこで、物質C'-MeをWolff-Kishner還元ひきつづいて再びメチル化することにより、





Ic: OHC-

Id: HOOC-

Ie: CH<sub>3</sub>OOC-

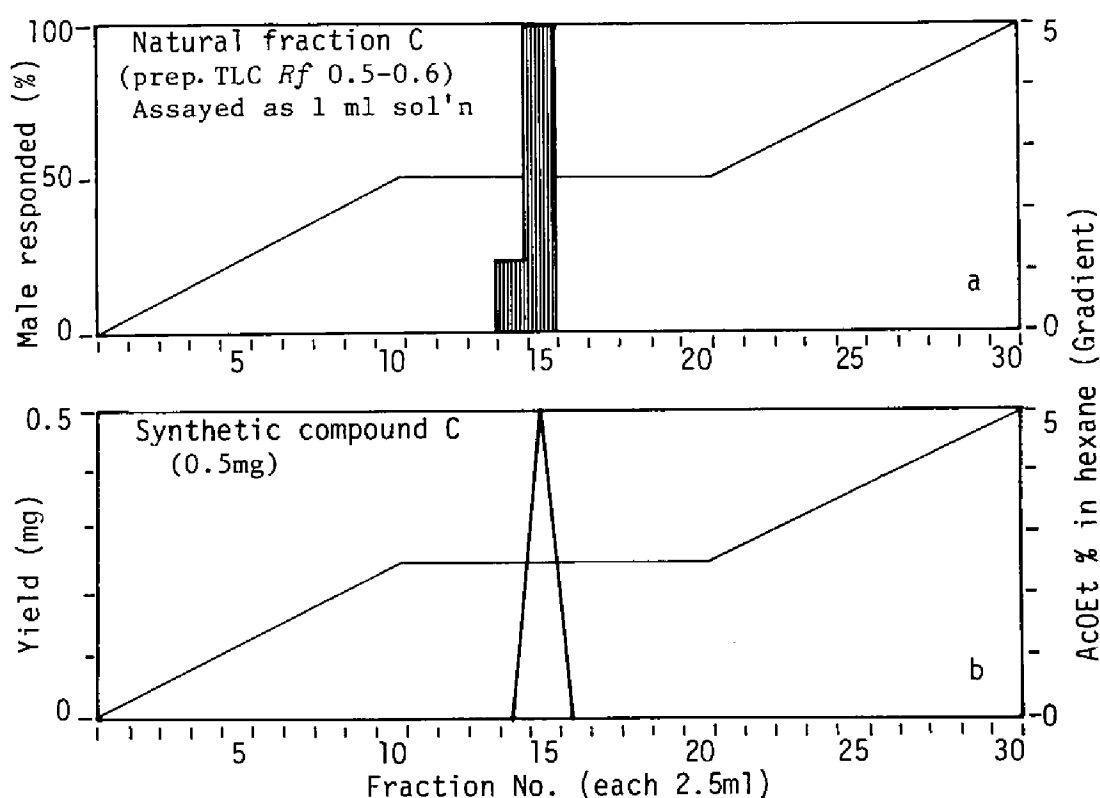


Fig. 6-5. Preparative HPLC of a) fraction C, and b) synthetic 29-oxo-3,11-dimethyl-2-nonacosanone.

物質B (I b) をSarett 試薬<sup>31)</sup>で酸化することにより合成的に得られた Ic を各種クロマトグラフィーに付し、画分C精製過程における、活性部の挙動と比較した。Ic は、TLCにおいてベンゼン：酢酸エチル (10:1) の条件で R<sub>f</sub> 0.78 を示した。また Ic を溶媒留去した状態で室温下、空气中にさらしておくと1夜うちに多量 (>30%) のカルボン酸 (R<sub>f</sub> 0.08) の生成が認められた。これらの挙動は、図6-1に示した結果によく対応している。HPLCの結果を画分Cのものと併せて図6-5に示した。両者はよく一致している。GLCにおいても、先に示した分取条件で R<sub>t</sub> = 14.9 min であり、活性ゾーン 14-16 min に重ねあわすことができた。また、合成によって得た Ic の生物活性を検定した結果、物質Aと物質Bの中間の活

性を示すことが判明した。その酸化物(Ⅰd)およびそのメチルエステル(Ⅰe)についても、ほぼ同等の活性が認められたが、これらの活性の比較に関しては第8章に述べる。

## 実 験

GLC分析は、すべて第4章実験と同じ条件で行なった。

### 1) 物質C'-MeのWolff-Kishner還元(Ⅰd)およびメチル化(Ⅰe)

物質C'-Me 100  $\mu$ g 相当と、KOH 80 mg, ジエチレングリコール 0.8 ml, ヒドラジンヒドラート(100%) 0.12 ml を油浴温度 185°C で5時間還流する。反応液に2N HClを加え、ベンゼンで抽出する。溶媒を留去し、カルボニルの還元と加水分解を受けたⅠdを得る。これを5% HCl-メタノール 1 ml およびベンゼン 1 ml と共に3時間加熱還流し、減圧濃縮した後、シリカゲル(1 g)の層をベンゼン 20 ml を用いて溶出し、減圧下溶媒留去すれば、ほぼ単一の物質Ⅰe(TLC, GLC)を得る。MS:  $m/e$  480 ( $M^+$ )。図6-4b, GLC:  $R_t$  = 8.8。

まったく同様の方法で、物質B(天然)由来のⅠe(第4章実験4)をWolff-Kishner還元によりひきつづきメチル化を行なったものについても、GLC, MSの分析データが一致した。

### 2) 18, 27-ジメチルノナコサン酸メチル

29-ヒドロキシ-8, 17-ジメチル-2-ノナコサノン(第8章Ⅴa)を第4章実験4と同様の方法で酸化、メチル化処理し、28-オキソ-13, 27-ジメチルノナコサン酸メチルを得る。MS:  $m/e$  494 ( $M^+$ )。PMR:  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) 3.65 (3H, s), 2.09 (3H, s), 1.04 (3H, d,  $J$  = 6.8)。GLC:  $R_t$  = 18.5。これを物質C'-Meの場合と同様に、Wolff-Kishner還元後メチル化し、定量的に目的物に導いた。MS:  $m/e$  480 ( $M^+$ )。GLC:  $R_t$  = 8.8。

### 3) 29-オキソ-8, 11-ジメチル-2-ノナコサノン(Ⅰc)

物質B(合成) 60 mg を  $CCl_4$  1.5 ml に溶解し、クロム酸-ピリジン錯体<sup>31)</sup> 80 mg を氷冷下に加え、12時間攪拌する。反応液を分液処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(7g)に付し、ヘキサン:エーテル(10:1)溶出部より、無色不定形固体 12 mg を得る(22%)。MS:  $m/e$  464 ( $M^+$ )。IR:  $\nu$  ( $CCl_4$ ) 1705-1710。PMR:  $\delta$  ( $CDCl_3$ ) 9.71 (1H, t,  $J$  = 2.0), 2.4 (3H, m), 1.04 (3H, d,  $J$  = 6.8), 0.81 (3H, d,  $J$  = 6.0)。GLC:  $R_t$  = 15.1。

## 第 7 章 性フェロモンの立体化学

物質 A, B はいずれも 3 位および 11 位のメチル基枝分れ部分が不斉炭素原子となっている。両物質とも光学活性を示すことから、いずれかの立体配置をとっていることが予想される。本章では、とくに物質 A の 3 位の絶対立体配置に関して手がかりを得たのでこれを中心に論ずる。

$$\begin{aligned}\text{Compound A } [\alpha]_{\text{D}}^{22} &= +5.1^{\circ} \quad (c = 3.54 \text{ in hexane}) \\ [\alpha]_{\text{D}}^{25} &= +8.2^{\circ} \quad (c = 1.84 \text{ in ethanol}) \\ \text{Compound B } [\alpha]_{\text{D}}^{18} &= +7.1^{\circ} \quad (c = 0.35 \text{ in hexane}) \\ [\alpha]_{\text{D}}^{20} &= +11.3^{\circ} \quad (c = 0.24 \text{ in ethanol})\end{aligned}$$

合成によって導かれた物質 A (合成 A) の融点は、雌虫体から得られた物質 A (天然 A) のそれより低い値を示した。これは、合成 A が、2 個の不斉炭素原子に関する 4 種類の立体異性体の混合物 (*d, l*-diastereomixture) であることに起因するものと考えられる。一方、天然 A を微量の酸または塩基存在下、溶液状態に放置したのち回収すると、もとの結晶と融点を異にする新たな結晶を与える。これは、カルボニル基のエノール化による  $\alpha$  位のエピ化混合物 (エピ化 A) と考えられる ( $[\alpha]_{\text{D}}^{27} = 0$ )。このことから、天然 A は少なくとも 3 位においていずれ

Compound A	mp
Natural	45 - 46°C
Epimerized	36 - 37°C
Synthetic	29 - 31°C

かの絶対立体配置をとっていると考えられるが、エピ化 A の融点がなお合成 A に一致しないことから、11 位もいずれかの配置をとっている可能性がある。

これら 3 種の状態の物質 A の生物活性を同時に比較した結果を図 7-1 に示す。もし、チャバネゴキブリが、特定の絶対立体配置のものにのみ反応するならば、3 種の活性が異なることが予想される。生物検定でこれに答えうる精度を期待するのは困難ではあるが、この結果にみる限り互いに区別しうる程の違いは認められない。マイマイガ *Porthetria dispar* の性フェロモン<sup>32)</sup> や、アリの一種 *Atta texana* の警報フェロモン<sup>33)</sup> のように、不斉炭素原子をもつ数種の昆虫フェロモンの絶対立体配置が、光学活性体の合成と、その対掌体同士の生物活性の比較から明らかにされているが、この結果からは、その可能性は否定的と考えられる。

物質 A の ORD を図 7-2 に示した。典型的な正のコットン効果を示している。Djerassi ら<sup>34)</sup> は、単一のメチル側鎖をもつ短鎖の脂肪族カルボニル化合物の ORD と絶対立体配置の間

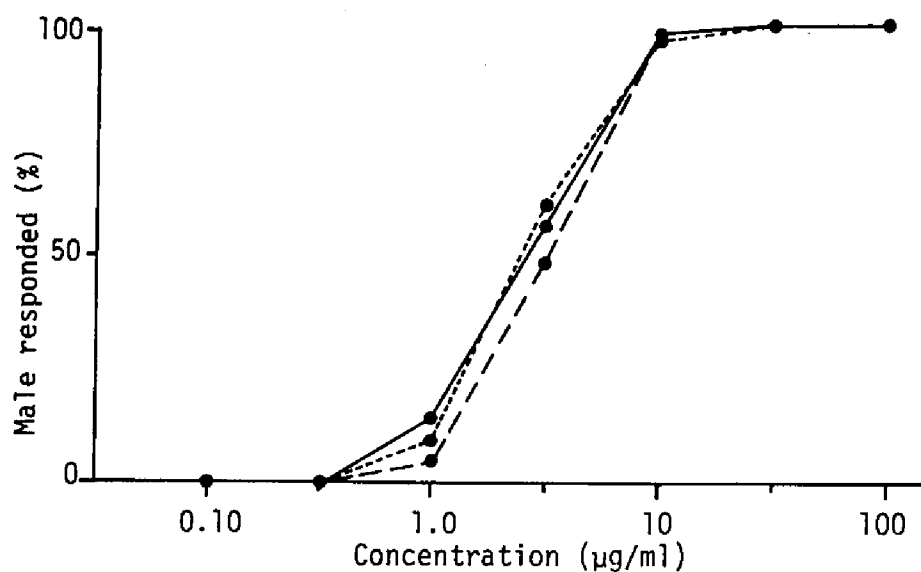


Fig. 7-1. Male wing-raising activities of the natural (●—●), epimerized (●--●), and synthetic (●---●) Compound A.

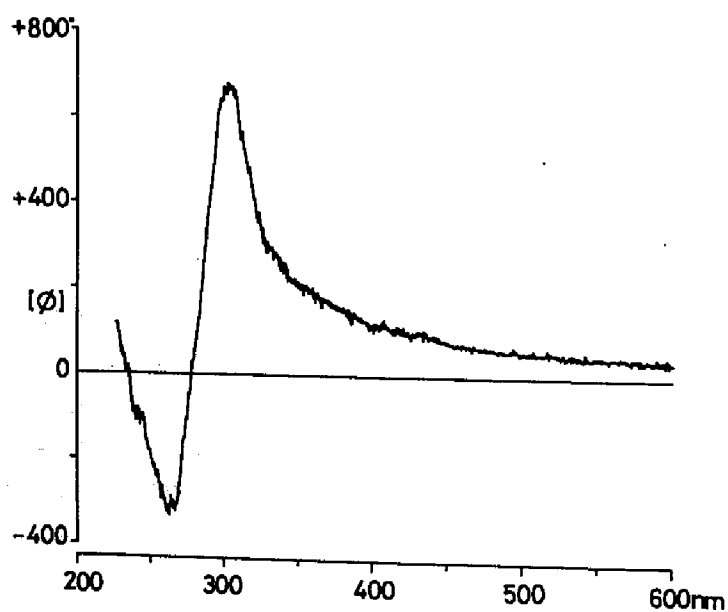


Fig. 7-2. ORD curve of Compound A (in hexane).

に一定の関係を見出し、フィトール<sup>35)</sup>をはじめ、テルペン系化合物などの絶対立体配置の決定に応用している<sup>36,37)</sup>。物質AのORDを、モノメチル-2-アルカノンの系列に対応させると(S)-3-メチル-2-ペンタノンのORDに符号、分子旋光度とも近い値を示し、物質Aの3位はS-配置であることを示唆している。しかし、物質Aは複数のメチル側鎖をもつ長鎖化合物であり、この適用には慎重を要する。そこで、物質Aの3位の絶対立体構造を、以下に述べる別の観点から検討を加えることにした。

Whitesides ら<sup>38)</sup>が、*d*-カンファーより導かれた不斉な $\beta$ -ジケトン配位子とするNMRシフト試薬、すなわちchiral shift reagent (CSR)を開発して以来、有機化合物の絶対立体配置推定への可能性<sup>39)</sup>が示唆されてきた。物質Aには、酸素官能基に隣接した不斉中心が存在するため、CSR法による対掌体間のシグナルの分離が予想される。そこで、CSRとして、tris〔3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-*d*-camphorato〕europium (Eu-TFMC)<sup>40)</sup>を用いて、物質AのPMR測定を試みた。図7-3は、合成A 20mg : 天然A 10mg を0.4 ml の四塩化炭素に溶解し、9 mg のEu-TFMCを加えたときのPMRスペクトルである。3位不斉炭素上の2級メチル2重線が、低磁場に大きくシフトすると同時に、2:1の比に分裂している( $\Delta\delta = 0.02$ , CSR/S = 0.15)。すなわち、天然のものはより低磁場側にシフトする一方であることを意味している。Eu-TFMCをさらに添加した場合の、この2級メチルとアセチルメチルの2つのシグナルのシフト値をプロットしたのが、図7-4である。アセチルメチルは、CSR/S = 0.6においてもまったく分離されないが、2級メチルは、同モル比において $\Delta\delta = 0.08$ を示した。また、純粋の天然Aのみを同じ濃度条件で測定した場合(図7-3, Natural)は単一の2重線を与え、このことから、3位に関しては完全にどちらか一方の立体配置のもののみから成り立っていることが明らかである。なお、物質Aの場合、11位にも不斉中心が存在しているが、シフト試薬の性質<sup>40)</sup>を考慮すれば、カルボニル基近傍のプロトンシグナルのシフトへの影響は、ほとんど無視しうるものと考えられる。

次に、CSR法により絶対立体配置既知の化合物との対応関係をみるため、物質AをBeayer-Villiger 酸化に付し、酢酸エステル(■a)に誘導した。この反応は、光学収率のよい立体保持反応<sup>41)</sup>であると同時に、 $\alpha$ 炭素のアルキル置換が多い側が優先して酸化を受ける<sup>42)</sup>ため、以下の目的に好都合である。実際に、1・2位間に酸素の入ったメチルエステル体(■b)の生成はほとんど認められなかった。■aのCSR法によるPMRスペクトルを図7-5に示す。これは、合成■a : 天然■a (2:1)のEu-TFMC 混合溶液(0.17M, CCl<sub>4</sub>, CSR/S = 0.4)における分離状態を示している。1位のメチル2重線が $\Delta\delta = 0.18$ を示し、その比から、天然由来の■aは、高磁場側の一方である。同様の操作を、絶対立体配置既知の2-オクタール アセテートについて実施した。図7-6は、S:R (2:1)において、■aとはほぼ同様の条件で測定した結果である(0.17M, CCl<sub>4</sub>, CSR/S = 0.4)。この場合も1位のメチル2重線が分離し( $\Delta\delta = 0.13$ )、■aと極めて近いパターンを与えている。分離した2重線の高磁場側は(S)-(+)体である。さらに炭素鎖の短い2-ブチル アセテートに

に一定の関係を見出し、フィトール<sup>35)</sup>をはじめ、テルペン系化合物などの絶対立体配置の決定に応用している<sup>36,37)</sup>。物質AのORDを、モノメチル-2-アルカノンの系<sup>38)</sup>と比較すると、(S)-3-メチル-2-ペンタノンのORDに符号、分子旋光度とも近い値を示し、物質Aの3位はS-配置であることを示唆している。しかし、物質Aは複数のメチル側基を持つ長鎖化合物であり、この適用には慎重を要する。そこで、物質Aの3位の絶対立体構造を以下に述べる別の観点から検討を加えることにした。

Whitesides ら<sup>38)</sup>が、d-カンファーより導かれた不斉な $\beta$ -ジケトン配位子とすなわちMRシフト試薬、すなわちchiral shift reagent (CSR)を開発して現在、有機化合物の絶対立体配置推定への可能性<sup>39)</sup>が示唆されてきた。物質Aには、酸素官能基に隣接した不斉中心が存在するため、CSR法による対掌体間のシグナルの分離が予想される。そこで、CSRとして、tris(3-(trifluoromethylhydroxymethylene)-d-camphorato)europium (Eu-TFMC)<sup>40)</sup>を用いて、物質AのPMR測定を試みた。図7-3は、合成A 20mg : 天然A 10mg を0.4 ml の四塩化炭素に溶解し、9 mg のEu-TFMCを加えたときのPMRスペクトルである。3位不斉炭素上の2級メチル2重線が、低磁場に大きくシフトすると同時に、2:1の比に分裂している( $\Delta\delta = 0.02$ , CSR/S = 0.15)。すなわち、天然のものはより低磁場側にシフトする一方であることを意味している。Eu-TFMCをさらに添加した場合の、この2級メチルとアセチルメチルの2つのシグナルのシフト値をプロットしたのが、図7-4である。アセチルメチルは、CSR/S = 0.6においてもまったく分離されないが、2級メチルは、同モル比において $\Delta\delta = 0.08$ を示した。また、純粋の天然Aのみを同じ濃度条件で測定した場合(図7-3, Natural)は単一の2重線を与え、このことから、3位に関しては完全にどちらか一方の立体配置のもののみから成り立っていることが明らかである。なお、物質Aの場合、11位にも不斉中心が存在しているが、シフト試薬の性質<sup>40)</sup>を考慮すれば、カルボニル基近傍のプロトンシグナルのシフトへの影響は、ほとんど無視しうるものと考えられる。

次に、CSR法により絶対立体配置既知の化合物との対応関係をみるため、物質AをBeayer-Villiger 酸化に付し、酢酸エステル(■a)に誘導した。この反応は、光学活性のよい立体保持反応<sup>41)</sup>であると同時に、 $\alpha$ 炭素のアルキル置換が多い側が優先して酸化を受ける<sup>42)</sup>ため、以下の目的に好都合である。実際に、1・2位間に酸素の入ったメチルエステル体(■b)の生成はほとんど認められなかった。■aのCSR法によるPMRスペクトルを図7-5に示す。これは、合成■a : 天然■a (2:1)のEu-TFMC 混合溶液(0.17M, CCl<sub>4</sub>, CSR/S = 0.4)における分離状態を示している。1位のメチル2重線が $\Delta\delta = 0.06$ に分裂していることから、天然由来の■aは、高磁場側の一方である。同様の操作を、絶対立体配置既知の(2S,3S)-2-オクチル アセテートについて実施した。図7-6は、S:R (2:1)におけるPMRスペクトルである。同様の条件で測定した結果である(0.17M, CCl<sub>4</sub>, CSR/S = 0.4)では、1位のメチル2重線が分離し( $\Delta\delta = 0.13$ )、■aと極めて近いパターンを示した。したがって、2重線の高磁場側は(S)-(+)-体である。さらに炭素鎖の短い2-フエニルアセテートについても同様の結果が得られた。



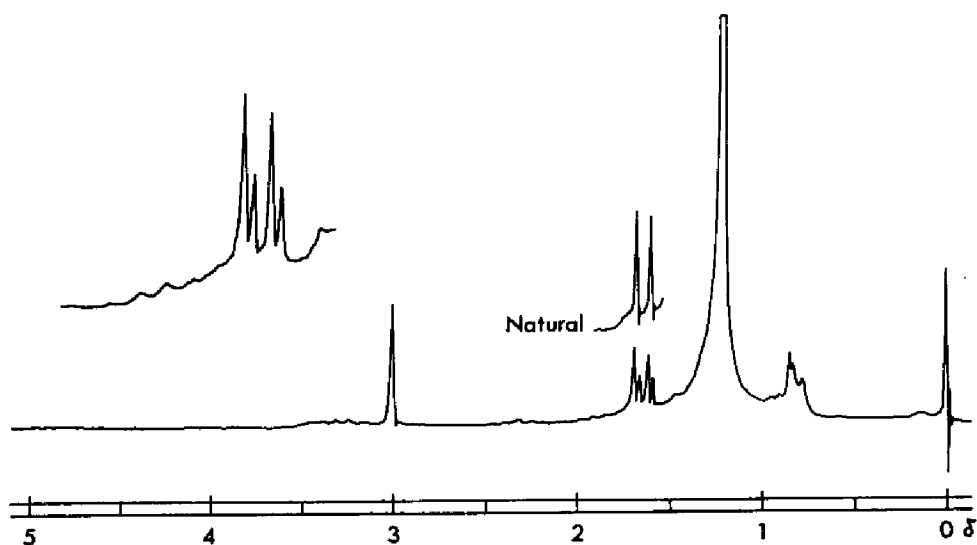


Fig. 7-3. PMR spectrum of Compound A (Natural:Synthetic = 1:2) in  $\text{CCl}_4$  in the presence of Eu-TFMC ( $\text{CSR/S} = 0.15$ ).

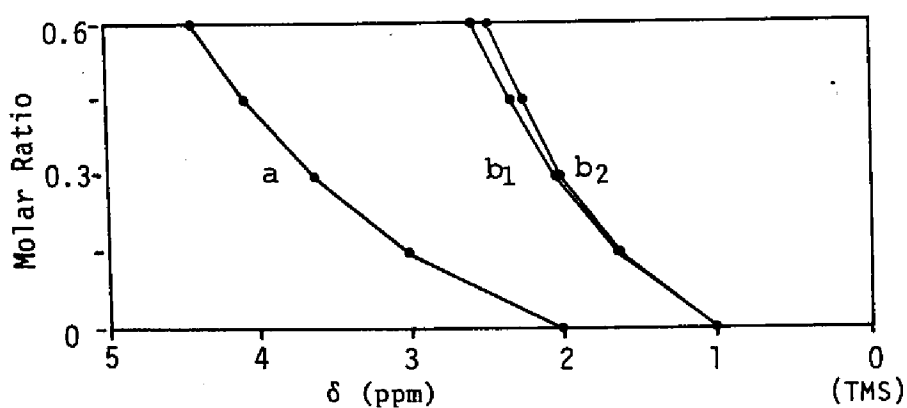


Fig. 7-4. Variation of induced shift with molar ratio  $[\text{Eu-TFMC}]/[\text{Substrate}]$  for a mixture of Compound A (Natural:Synthetic = 1:2) in  $\text{CCl}_4$  solution. a: Acetyl methyl proton, b: Branched methyl (from C-3 position) proton (relative intensity;  $b_1:b_2 = 2:1$ ).

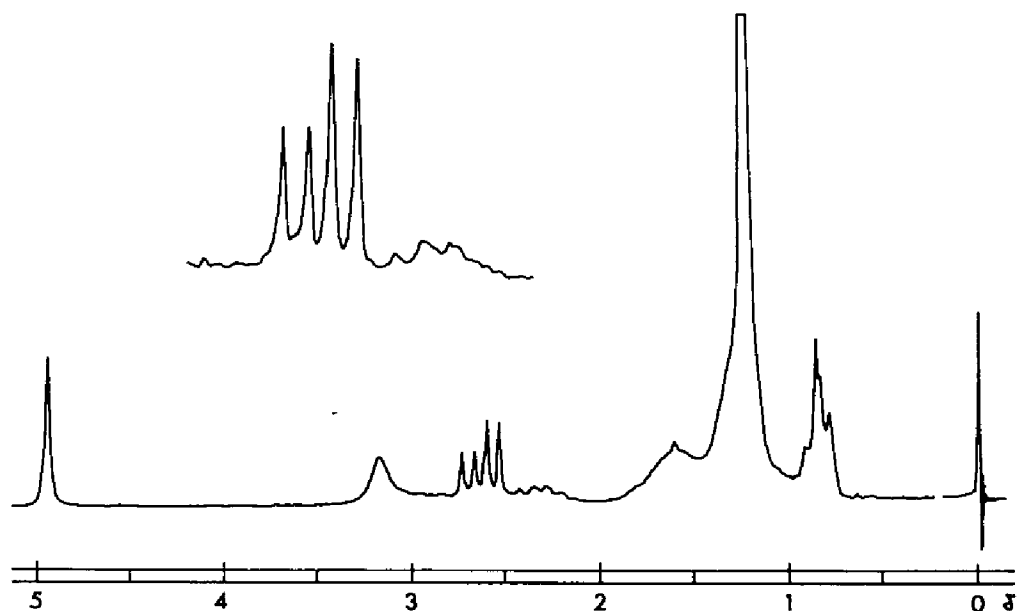


Fig. 7-5. PMR spectrum of the acetate (IIIa, Natural: Synthetic = 1:2) in  $\text{CCl}_4$  in the presence of Eu-TFMC (CSR/S = 0.40).

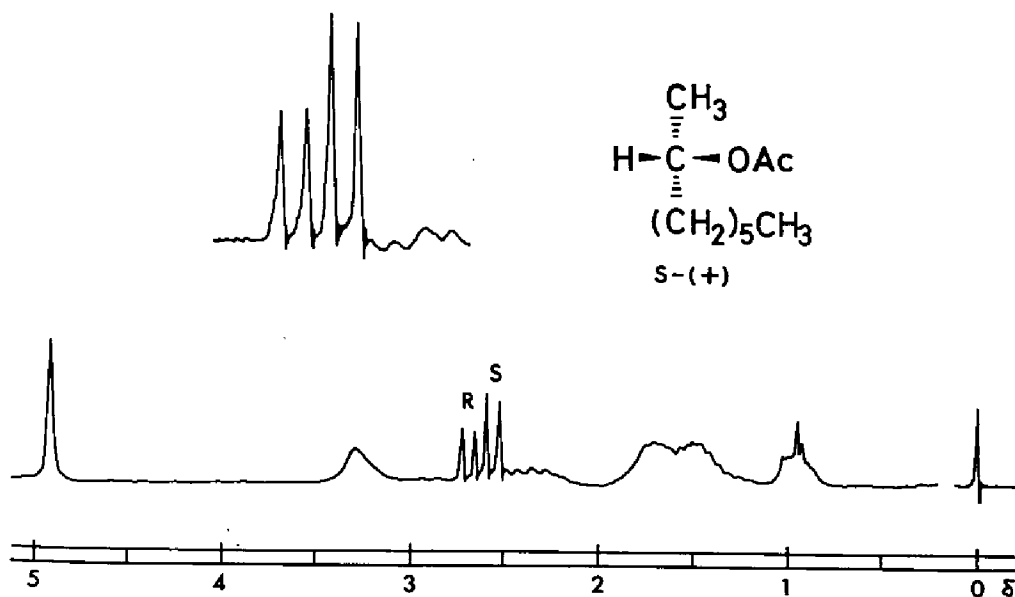


Fig. 7-6. PMR spectrum of 2-octyl acetate [(*R*)-(-):(S)-(+)] = 1:2] in  $\text{CCl}_4$  in the presence of Eu-TFMC (CSR/S = 0.40).

においても、同様の分析条件でメチル 2 重線が極めて近いパターンに分離し、この場合も (S) - (+) 体の 2 重線が高磁場側に出現した (0.17M, CCl<sub>4</sub>, CSR/S = 0.4, Δδ = 0.18)。擬コンタクトシフトは、配位子と基質の立体的な位置関係によって定まるものである<sup>43)</sup>。■ a と 2-オクチル アセテートにおける CSR 配位サイトとしての酸素官能基の近くの環境は、配位子との立体的相互関係に大きな影響を与えるほどの差異をもっていないと考えられる。したがって、スペクトル上、同じ配位の効果が反映される<sup>39)</sup> はずである。このことから、天然 ■ a すなわち 10-メチル-2-オクタコシル アセテートは、2 位において S-配置をとっていると帰結される。

Table 7-1.  $[\alpha]_D$  and melting points of the derivatives.

Compounds	$[\alpha]_D^*$	mp	
		Natural	Synthetic
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_7-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ (Ia)	+5.1°	45-46°	29-31°
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_7-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ (IIIa)	+1.3°	26°	oil
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_7-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_3$ (IIIc)	+7.9°	44-44.5°	32-34°
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-(\text{CH}_2)_7-\overset{\text{O}}{\underset{\text{  }}{\text{C}}}-\text{CH}_3$ (III d)	0°	41.5-42°	40.5-42°
2,4-Dinitrophenylhydrazone of III d	0°	67°	67°

\* Hexane solution

また、■ a の加水分解物 ■ c は、正の旋光性を示す (表 7-1) が、2 級アルコールの絶対立体配置と旋光性には一定の関係が認められており<sup>44)</sup>、この結果も本物質が S-配置であることを示唆している。天然 ■ a および、■ c の ORD (図 7-7) は、(S) - (+) - 2-オクチル アセテートおよびアルコールのものと近いパターンを示しているが、これらの事実も、この結論を強く支持している。

以上の結果より、天然 A における 8 位は、S-配置であると結論した。

天然 ■ c を酸化して 10-メチル-2-オクタコサノン ■ d に誘導すれば、10 位の不斉中心のみに関する情報が期待できるが、本物質では、ORD は観測できなかった。また、その 2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾンにおいても旋光性は認められなかった。表 7-1 に、両化合物の

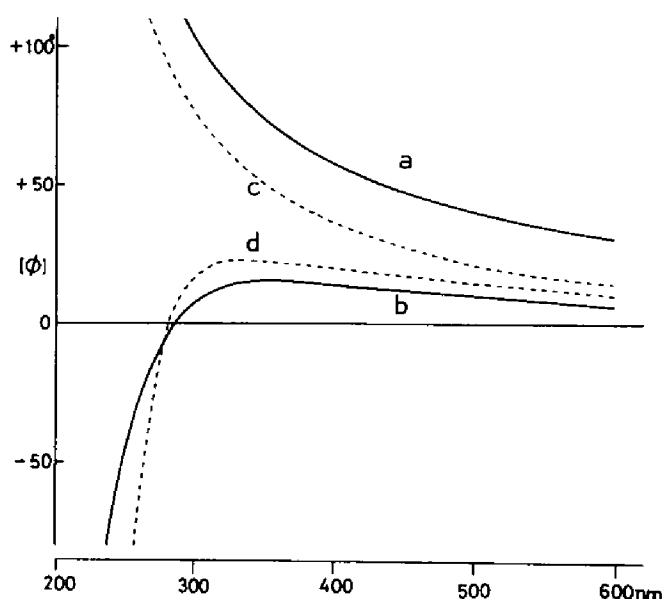


Fig. 7-7. ORD curves of a: IIIc, b: IIIa, c: (*S*)-(+)-2-octanol, d: (*S*)-(+)-2-octyl acetate (hexane solution).

融点を掲げたが，合成，天然由来の双方ともほとんど同じ値を示した。したがって，11位の絶対立体構造に関しては，有力な手がかりを得るに至っていない。



一方，物質Bに関しても，Aとほとんど同じ分子旋光度をもった，正のコットン曲線が得られており ( $[\phi]_{305}^{20} = +620^\circ$ ， $[\phi]_{275}^{18} = -360^\circ$   $c = 0.24$ ，エタノール)，3位に関しては，同様*S*-配置をとっているものと推定される。

## 実 験

PMR測定に使用したEu-TFMCは，同仁薬化学研究所製。標準試料とした(*S*)-(+)-2-オクチル アセテートおよび，(*S*)-(+)-2-ブチル アセテートは，それぞれ*D*-(+)-2-オクタノール(半井化学薬品株式会社)，*D*-(+)-2-ブタノール(東京化成工業株式会社)を過剰量の無水酢酸-ピリジン(1:1)中，1夜室温放置することによりア

セチル化し、エーテルと稀塩酸で分液処理後、シリカゲル層（ベンゼンで溶出）を通して精製したものを使用した。

#### 1) 物質Aのエピ化

酸性条件：物質A（mp 45-46℃）80mgを $\text{CHCl}_3$  2mlに溶解し、5%  $\text{HCl}$ -メタノール 0.2ml を加え7日間室温に放置し、溶媒を減圧下留去、エタノールより再結を繰り返し針状品を得る。mp 36-37℃。本物質のTLC, GLC, PMRは天然品に一致したが、ORDは観測されず（ $c=2.3$ , ヘキサン），CSR法において3位メチル2重線が、対等の強度に分裂した（ $\Delta\delta=0.0.7$ , CSR/S=0.6,  $\text{CCl}_4$ ）。

塩基性条件：物質A（同上）35mgを2%  $\text{NaOH}$ -エタノール 2mlおよびジオキサン 5mlに溶解し、10時間55℃に保温する。ベンゼン：飽和食塩水で分液処理後、減圧濃縮し、エタノールより再結を繰り返し、上と同様のエピ化混合物の針状品を得る。mp 36-37℃。

#### 2) 10-メチル-2-オクタコシル アセテート (■a)

物質A（天然）45mg，酢酸 1ml， $m$ -クロル過安息香酸 38mg， $\text{CCl}_4$  1mlを混合し、14日間冷暗所に放置する。 $\text{NaI}$ の結晶を少量加え、過剰の過酸を消費したのち分液処理する。クロマトグラフィー（シリカゲル 1.8g）により精製し、ベンゼン溶出部より39mg（84%）の油状物を得る。エタノールより再結し、無色針状品を得る。IR： $\nu(\text{CCl}_4)$  1785, 1245. PMR： $\delta(\text{CCl}_4)$  4.76 (1H, sextet,  $J=6.5$ ), 1.91 (8H, s), 1.14 (3H, d,  $J=6.5$ ). ORD： $[\phi]_D^{21} = +6.1^\circ$  ( $c=3.0$  ヘキサン)。

合成Aについても同様の操作を行ない、無色油状物を得る。

#### 3) 10-メチル-2-オクタコサノール (■c)

天然由来のアセテート (■a) 47mgを5%  $\text{KOH}$ -エタノール 5mlに溶解し、1夜放置し、常法によりエーテルで分液処理後、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル 3g）により精製、ベンゼン溶出部より、加水分解物■cを得る。エタノールから再結を繰り返し、無色針状品 28mgを得る。mp 44-44.5℃。PMR： $\delta(\text{CDCl}_3)$  3.8 (1H, m). ORD： $[\phi]_D^{25} = +84^\circ$  ( $c=2.8$ , ヘキサン)。

合成■aについても同様に加水分解し、エタノールより再結、無色針状品を得る。mp 32-34℃

#### 4) 10-メチル-2-オクタコサノン (■d)

天然由来の■c 43mgをアセトン 3mlに溶解し、第4章実験4で使用したJones試薬 5mlを加えて1夜放置。イソプロピルアルコール 1mlを加えてしばらく置いた後、分液処理しエタノールより再結を繰り返し、メチルケトン (■d) の無色針状品 19mgを得る。mp 41.5-42℃。MS： $m/e$  422 ( $\text{M}^+$ ). IR： $\nu(\text{CCl}_4)$  1715. PMR：2.39 (2H, t,  $J=7.0$ ), 2.10 (3H, s), 0.84 (3H, t,  $J=6.0$ ), 0.82 (3H,

d,  $n = 6.0$ ). ORD:  $[\phi]_D^{28} = 0^\circ$  ( $c = 0.48$ , ヘキサン).

合成 ■ c についても同様の酸化反応を行ない, エタノールより再結, 無色針状晶を得る。  
mp  $40.5 - 42^\circ\text{C}$ .

5) ■ d の 2, 4-ジニトロフェニルヒドラゾン

いずれも, 第4章実験1の方法に準じて調製し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製, エタノール:ベンゼン (10:1) からの再結操作を経て, それぞれ黄色微針晶を得る。

天然由来 mp  $67^\circ\text{C}$ , 合成由来 mp  $67^\circ\text{C}$ . 天然由来のものの ORD:  $[\phi]_D^{17} = 0^\circ$  ( $c = 0.48$ , ヘキサン).

## 第 8 章 化学構造と生物活性

物質A (1a), B (1b)およびC (1c)はいずれも共通の骨格をもったメチルケトンであり, 末端 29 位炭素の酸化段階のみ異なった物質であった。また, artifact として分離されたカルボン酸 (1d)ならびにそれをメチル化して得られるエステル (1e)も顕著なフェロモン活性を示した(第 6 章)。これらの化合物は, すべて単独でチャバネゴキブリの雄成虫からまったく同様の翅上げ行動をひき出す活性を持っていた。しかし, 既に見てきたように, 物質Aと物質Bの単位重量濃度あたりの活性には, 10 倍のひらきがあった(第 5 章第 3 節)。すなわち, 末端における水素と水酸基の違いが活性の発現に大きな影響を与えていることが推察される。これら化学構造上の違いが活性に及ぼす効果をさらに詳しく検討するため, フェロモンをモデルとした類縁化合物を合成し, その生物活性を比較した。

前章までにみてきたように, フェロモン溶液の希釈系列に対しては常に明確な反応曲線が得られると同時に, 一定の生物検定条件の範囲内で極めてその再現性がよかった。したがって, 活性の表示に関しては, 比較的厳密な数値的取扱いが可能であろうと思われる。実際に性フェロモン類縁化合物の生物活性を比較する指標としては,  $BR_{50}$  値を用いて表現することにした。以下にその算定方法について述べる。

生物検定の手順は, 基本的に第 2 章で確立した方法に準じた。すなわち, 雄成虫から切り取った新鮮な触角を細いガラス棒の先端に接合し, 供試化合物の四塩化炭素溶液に, これを 2-3 秒間浸漬し, 数秒間風乾する。このようにして処理した触角を 1 回 10 頭の成熟雄を用いて, 30 秒以内に翅上げ行動をとった個体を記録し, 8 回の繰り返しから平均値を求める。この操作を原則として 4 連行ない, 閾値濃度を中心とした  $1 \times 10^{-n}$ ,  $2 \times 10^{-n}$ ,  $3 \times 10^{-n}$ ,  $5 \times 10^{-n}$ , mole/ml の各希釈濃度における反応率をプロビット確率紙上にプロットする。これから回帰直線を求め, 反応率 50% を示す点の濃度を読みとる。この濃度が  $BR_{50}$  値である。すなわち,  $BR_{50}$  値とは, 供試化合物の四塩化炭素溶液に浸漬した触角が, 50% の雄に翅上げ行動をひき起こさせる点の試料溶液濃度 (mole/ml) を意味している。

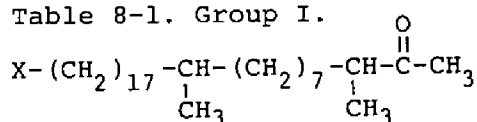
以下, 項目別に各化合物群に分けて結果と考察を述べることにする。すべて合成によって得られた化合物に関する結果である。化合物番号は各章に共通するものであり, 本章でとりあげた全物質の  $BR_{50}$  値と物理定数(融点とGLCの保持時間)の一覧を表 8-12 に掲げた。各物質は, いずれも可能な範囲内で極めて純粋になるまで精製したものを供試した。 $1.0 \times 10^{-5}$  mole/ml の濃厚溶液に対しても反応の認められない場合の  $BR_{50}$  値は「>」の記号で表示した(この濃度は, 数種の化合物における溶解度の限界点に近い)。


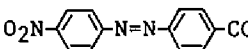
## 第 1 節 酸素官能基の改変

### I 群：末端官能基

末端 29 位の官能基 (X-) の活性に及ぼす影響を調べた (表 8-1)。I a, b は、性フェロモンそのものであるが、既に図 5-3 でみてきたように、この場合も再現性よく両者の間にはちょうど 10 倍の活性のひらきが認められる。また、I c はその中間の活性を示している。さらに酸化されたカルボン酸 I d およびそのメチルエステル I e の活性も、I a, b の中間の値を示している。I b に比較して、そのアセチル化物 I f の活性はやや低い。I a と I b を両極として、

Table 8-1. Group I.



	X-	BR <sub>50</sub>
a	CH <sub>3</sub> -	3.7 × 10 <sup>-9</sup>
b	HOCH <sub>2</sub> -	3.9 × 10 <sup>-10</sup>
c	OHC-	1.9 × 10 <sup>-9</sup>
d	HOOC-	9.5 × 10 <sup>-10</sup>
e	CH <sub>3</sub> OOC-	2.6 × 10 <sup>-9</sup>
f	CH <sub>3</sub> COOCH <sub>2</sub> -	2.7 × 10 <sup>-9</sup>
g	Br-  -CO-CH <sub>2</sub> OOC-	6.0 × 10 <sup>-8</sup>
h	O <sub>2</sub> N-  -COOCH <sub>2</sub> -	>

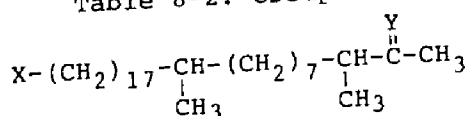
I c, I e, I f が中間の活性を示したことは、ひとつの要因として極性と密接な関係をもっていることを示唆しているようである。また、カルボン酸 I d の場合、水酸化カリウムを用いて中和したものは  $1 \times 10^{-7}$  mole/ml ではほぼ 100% の反応率が得られ、顕著な活性の低下は認められなかった。p-ブロモフェナシルエステル I g に誘導しても、低下するものの依然活性を保持している。しかし、I b の 4'-ニトロアゾベンゼン-4-カルボン酸のエステル I h の場合は、完全に失活した。

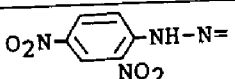

### II 群：カルボニル基

活性発現に最も重要と思われるカルボニル基 (Y=) の改変による影響をみた。I a, I b の両者について実施した結果を表 8-2 に示す。まず、カルボニル基を水酸基に還元した化合物についてみると、I a に対する II f, I b に対する II g はともに 10 倍の活性の増強を示している。もともと I a に対して I b は活性が 10 倍高いから、I a に対する II g はちょうど 100 倍のひ



Table 8-2. Group II.



Y \ X		CH <sub>3</sub> -	HOCH <sub>2</sub> -
O		Ia) 3.7 × 10 <sup>-9</sup>	Ib) 3.9 × 10 <sup>-10</sup>
H, OH		IIIf) 3.3 × 10 <sup>-10</sup>	IIIg) 4.3 × 10 <sup>-11</sup>
H <sub>2</sub>		IIa) >	IIb) 2.6 × 10 <sup>-8</sup>
		IIh) >	IIi) >
		IIj) 7.1 × 10 <sup>-6</sup>	
H, OAc		IIk) 1.8 × 10 <sup>-6</sup>	

らきがある。ここに、フェロモンより強い活性を示す化合物が得られた。

一方、カルボニル基をメチレンにまで還元した場合についてみると、炭化水素Ⅱaでは活性が完全に消失するのに対して、末端に水酸基をもつⅡbでは、もとのⅡbに比較して100分の1に低下するものの依然活性を示している。Ⅱ群において、末端29位の官能基は、活性を増強あるいは減退させる補助的な効果を示唆させたがⅡbが活性を示したことから、この官能基も2位の酸素官能基と相補的に活性発現に重要な寄与をしていることになる。2,4-ジニトロフェニルヒドラゾンⅡh, i では、いずれもBR<sub>50</sub>が1 × 10<sup>-5</sup> mole/ml 以上であるが、Ⅱi に関しては1.0 × 10<sup>-5</sup> mole/ml において84%の反応率を示し、このことも末端水酸基の効果を裏づけていると思われる。ⅡaのエチレンケタールⅡj ならびにⅡfのアセチル化物Ⅱk では、ともに低い値を示した。

#### Ⅱ群：カルボニル基→エステル基

Ⅱaのカルボニル基とα-炭素の間に酸素原子を導入し、その影響を調べた。2-8位間に入ったアセテートⅢa, 1-2位間に入ったメチルエステルⅢbの活性はいずれも、もとのメチルケトンに比較して50-100分の1に低下している。Ⅱ群でもみてきたように、程度の差はあれ、メチルケトンの部分構造が活性発現に必須とは言えないようである。

CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> - $\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}$ -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> - $\underset{\text{CH}_3}{\underset{ }{\text{CH}}}$ -R	-R	BR <sub>50</sub>
Ⅲa:	-OCOCH <sub>3</sub>	3.0 × 10 <sup>-7</sup>
Ⅲb:	-COOCH <sub>3</sub>	1.5 × 10 <sup>-7</sup>

## 第 2 節 炭素骨格の改変

### Ⅳ 群：メチル側鎖の水素による置換

I a の 3 位と 11 位に存在する 2 個のメチル側鎖を水素で置き換えた場合の活性に及ぼす影響

Table 8-3. Group IV.

$$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{17}-\underset{\text{R}_1}{\underset{|}{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_7-\underset{\text{R}_2}{\underset{|}{\text{CH}}}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$$

	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	BR <sub>50</sub>
Ia	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3.7 × 10 <sup>-9</sup>
IVa	CH <sub>3</sub>	H	1.5 × 10 <sup>-8</sup>
IVb	H	CH <sub>3</sub>	1.7 × 10 <sup>-8</sup>
IVc	H	H	>

を調べた (表 8-3)。3 位, 11 位のいずれか一方を水素置換した化合物 (Ⅳ a, b) はともに活性の著しい低下は示さなかった。I a に対する低下率は 4-5 分の 1 程度である。しかし, メチル側鎖の両方を置換した直鎖のメチルケトン Ⅳ c では活性は全く消失した。すなわち, 3 位あるいは 11 位のメチル側鎖の存在は, 活性発現に極めて重要な因子となっていることを示している。

### Ⅴ 群：メチル側鎖の位置

Ⅳ 群において, メチル側鎖の存在は必須ではあるが, 3 位あるいは 11 位のいずれか一方があれば, かなりの活性を保つことができ, それぞれの寄与は同程度であることをみてきた。そこで

Table 8-4. Group V.

$$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_m-\underset{\text{CH}_3}{\underset{|}{\text{CH}}}-(\text{CH}_2)_n-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$$

[ m + n = 25 ]

	□ - Methyl-2-nonacosanone	BR <sub>50</sub>
IVb	3	1.7 × 10 <sup>-8</sup>
Va	5	>
Vb	7	9.2 × 10 <sup>-7</sup>
Vc	9	3.2 × 10 <sup>-7</sup>
IVa	11	1.5 × 10 <sup>-8</sup>
Vd	13	4.3 × 10 <sup>-8</sup>
Ve	15	1.6 × 10 <sup>-7</sup>
Vf	17	2.6 × 10 <sup>-7</sup>
Vg	23	8.7 × 10 <sup>-8</sup>

次に, メチル側鎖を 1 個保有する異性体すなわちモノメチル-2-ノナコサノンを経合成し, その活性を調べた。枝分れの位置を 2 個ずつずらしていった場合の結果を表 8-4 にまとめた。5 位にメチル側鎖をもつ Va 以外は, すべて活性を有している。しかし, これらの数値を詳細に比較すると 8 位のものと 11 位のもの, すなわち本来のフェロモンにおける枝分れ部位のものが最も活性が強い傾向がみられる。これをより明確にするために, Ⅳ a, b ならびに Va-g のすべての試料を 5.0 ×

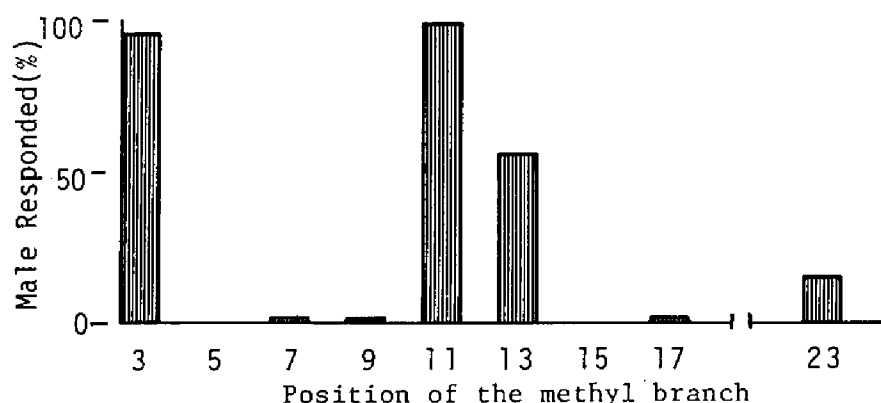


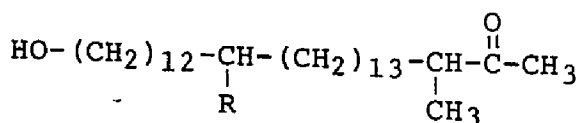
Fig 8-1. Wing-raising activities of the mono-methyl-2-nona-cosanones at the same concentration ( $5 \times 10^{-8}$  mole/ml solution) of each compound.

$10^{-8}$  mole/mlに稀釈し、同一連の雄個体を用い、できる限り条件を一定にした状態で生物検定を実施した。その結果を図8-1に示す。3位と11位にメチル側鎖をもつものが圧倒的に強い活性を示し、13位にメチル側鎖をもつもの(Vd)がこれに続いている。23位のもの(Vg)にやや高い活性が認められたが、その他のものはこの濃度では活性を示さなかった。当然のことながら、これらの結果は表8-4の結果によく対応している。なお、表8-4において、3位に近い5位にメチル側鎖をもつVaがまったく活性を示さず、11位に近接した13位にメチル側鎖をもつVdが高い活性を示しているのと対照的である。

これらの知見は、フェロモン分子の受容サイトの性状を想定する上に重要な示唆を与えていると思われる。複数の2重結合を保有する直鎖脂肪族化合物を性フェロモンとしている数種の鱗翅目昆虫の場合、幾何構造を含め本来のフェロモンにおける2重結合の存在位置に対応するモノエン体だけがそれぞれ独立に雄触角で有意なelectroantennogramを与え、このことから逆に性フェロモンの構造推定が行なわれている<sup>45,46</sup>)。チャバネゴキブリの場合は、2個のメチル側鎖が、特定の受容サイトに対する「暗号」として作用しているようである。

#### Ⅱ群：物質B群におけるメチル側鎖

末端水酸基をもつ物質B群に対してもメチル側鎖の影響を調べた。ⅡaはⅡbと異なり11位のかわりに17位にメチル側鎖をもつ化合物である。この化合物の活性はⅡbよりやや低く、3位のみに側鎖をもつⅡbと同等の活性である。したがって、3位にメチル側鎖をもつ以上、17位のメチル側鎖の有無は活性発現に大きな寄与をしていないと思われる。1個のメチル基を17

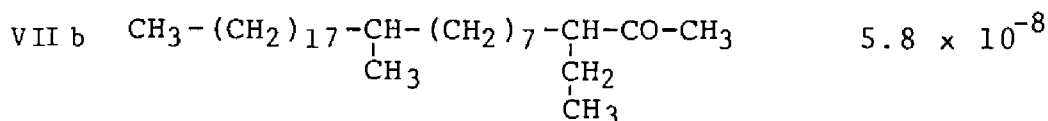
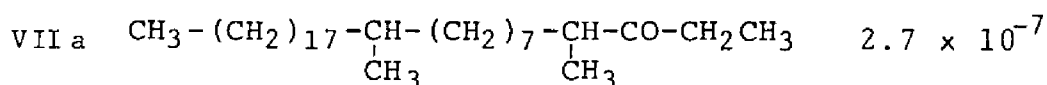


	-R	BR <sub>50</sub>
Ⅱa:	-CH <sub>3</sub>	$1.8 \times 10^{-9}$
Ⅱb:	-H	$1.2 \times 10^{-9}$

位にもつⅤfの活性がⅣaより低かったことと考え併せて興味深い。また、Ⅳbに対するⅥbの活性の比は14倍であり、Ⅰaに対するⅠbが約10倍であったこととよく対応している。

Ⅷ群：メチル基→エチル基

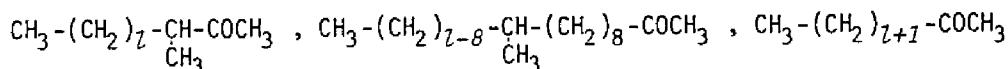
Ⅰaにおけるメチル基部分をエチル基に置き換えた場合の影響をみた。メチルケトンにエチル



ケトンに置き換えた場合(Ⅶa)，活性は2桁低下している。一方，3位のメチル側鎖をエチル側鎖で置き換えた場合(Ⅶb)は，1桁の低下であり，影響力は前者より小さい。

Ⅷ群：鎖長(物質A群)

フェロモンの主鎖は29個の炭素から成り立っているが，この炭素数を変化させた場合の活性  
Table 8-5. Group VIII.



l	3-methyl-2-one	11-methyl-2-one	2-one
29	VIIIa) $2.0 \times 10^{-7}$		
25	IVb) $1.7 \times 10^{-8}$	IVa) $1.5 \times 10^{-8}$	IVc) >
21	VIIIb) $3.3 \times 10^{-8}$	VIIIh) $1.7 \times 10^{-7}$	VIIIj) >
17	VIIIc) $6.9 \times 10^{-8}$	VIIIi) $3.1 \times 10^{-7}$	VIIIk) >
13	VIII d) $2.9 \times 10^{-7}$		
9	VIII e) >		
5	VIII f) >		
1	VIII g) >		

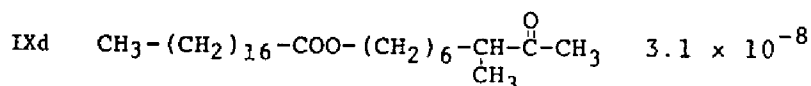
の変化を調べた。Ⅳa, b, c を基準に，主鎖長を4個ずつ変えた結果を表8-5に示す。3-メチル-2-アルカノン(Ⅷa-g)についてみれば，炭素数が短くなるにしたがって段階的に活性が低下し， $l=9$ (Ⅷe)以下ではまったく活性を示さなかった。鎖長を長くした場合はⅧa1例であるが，Ⅳbに比べ活性は著しく低下している。すなわち，本来のフェロモンの鎖長( $l=26$ )のものを頂点として，長くても短くても活性は低下する傾向がある。同様に，11-メチル-2-アルカノン(Ⅷh, i)についても短くなるにつれて活性は低下している。2-アルカノン(Ⅷj, k)は，まったく活性を示さない。これらのことから，表8-8における8位，11位メチル側鎖のどちらかが必要であることが再確認された。

Ⅸ群：鎖長（物質B群）

末端水酸基をもつω-ヒドロキシ-3-メチル-2-アルカノンについて鎖長の短縮に伴う影響をみた（表8-6）。Ⅶb（ $k=26$ ）が本来のフェロモンの鎖長に一致するが、それより炭素数が8個少ないⅨaでは、活性は100分の1に低下している。この物質は、表8-5における

Table 8-6. Group IX.

	$k$	$BR_{50}$
$HO-(CH_2)_k-\overset{\overset{O}{\parallel}}{CH}-CH_3$	VIb	$26$
	IXa	$18$
	IXb	$12$
	IXc	$6$



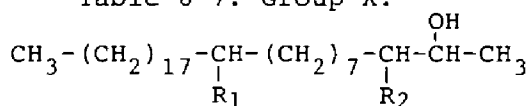
Ⅶcに対応する骨格をもつものであり、両者の活性はかなり近い値を示している。Ⅰbに対するⅠaあるいはⅣbに対するⅦbが約10倍活性が高かったことと異なりこの場合、水酸基は活性増強に寄与していないようである。また、Ⅸb, cについては100%翹上げ反応率を示す点がなく、明確な反応曲線を示さないために $BR_{50}$ 値は求められなかった。それぞれの化合物の $2 \times 10^{-6}$ ,  $8 \times 10^{-6}$ ,  $5 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  mole/mlの各濃度溶液に対する雄の反応率は以下のとおりである；Ⅸb：51.7%, 49.1%, 49.1%, 32.8%；Ⅸc：32.8%, 20.7%, 22.4%, 54.8%。ところが、このように曖昧な活性を示すアルコール体を長鎖の酸とのエステルⅨdに誘導すると、顕著な活性を示すことが判明した。この物質の鎖長は、フェロモンのそれかなり近い。このことは、必ずしも主鎖に連続した炭素鎖を必要とせず、エステル結合を含む一定鎖長のものでも、ある程度代替しうることを示唆する。

### 第 3 節 酸素官能基の位置

Ⅹ群：カルボニル基→水酸基

Ⅰ群においてⅠaおよびⅠbを還元して得られる第2級アルコールⅡf, gでは、もとのケトンより約10倍活性が高まることをみてきたが、Ⅳ, Ⅴ群の化合物について同様の比較を行なった。表8-7に、Ⅳ群（表8-3）に対応するアルコール体についての結果を示した。モノメチル体Ⅳa, bは、Ⅳa, bより数倍強い活性を示している。一方メチル側鎖のないⅣcがまったく活性を示さなかったのに対して、その還元物Ⅳcでは異常な反応曲線を示した（図8-2）。すなわち、最高濃度である $1 \times 10^{-5}$  mole/mlの溶液はほとんど不活性であるが、これを希釈してゆくと次第に活性が出現しはじめる。活性の頂点は $1 \times 10^{-6}$  mole/mlであり、さらに希釈すると、正常の減少率をもって低下してゆく。この反応曲線から求められる正常の $BR_{50}$ 値は

Table 8-7. Group X.



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	BR <sub>50</sub>
II f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3.3 × 10 <sup>-10</sup>
Xa	CH <sub>3</sub>	H	2.6 × 10 <sup>-9</sup>
Xb	H	CH <sub>3</sub>	2.5 × 10 <sup>-9</sup>
Xc	H	H	*

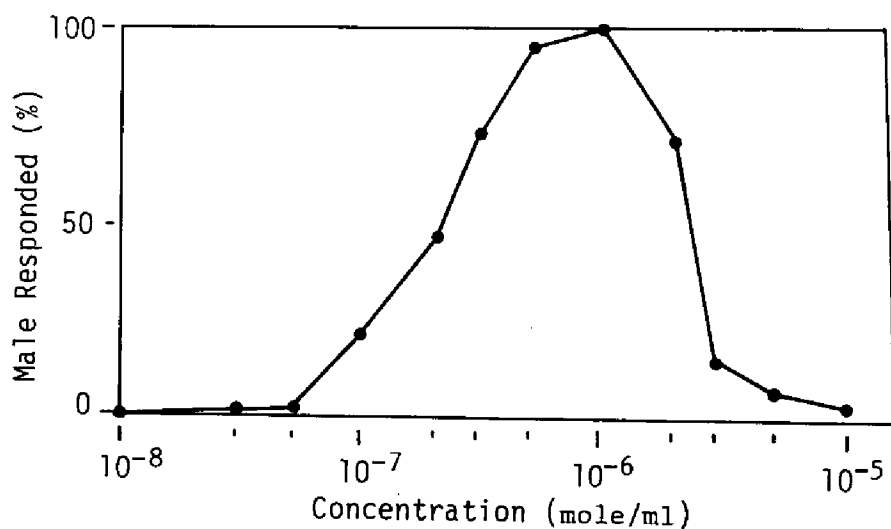
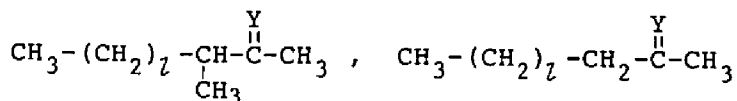


Fig. 8-2. Wing-raising activity of 2-nonacosanol at each concentration.

Table 8-8. Group X.



Z	O	H, OH	O	H, OH
25	IVb) 1.7 × 10 <sup>-8</sup>	xb) 2.5 × 10 <sup>-9</sup>	IVc) >	Xc) *
21	VIIIb) 3.3 × 10 <sup>-8</sup>	Xd) 4.5 × 10 <sup>-9</sup>	VIIIj) >	Xf) 1.5 × 10 <sup>-8</sup>
17	VIIIc) 6.9 × 10 <sup>-8</sup>	Xe) 5.0 × 10 <sup>-9</sup>	VIIIk) >	Xg) 2.1 × 10 <sup>-8</sup>

約  $2 \times 10^{-7}$  mole/ml と算定される。本物質の  $1 \times 10^{-5}$  mole/ml における生物検定の場合、多くの雄成虫は処理触角に触れるとこれを避けるように触角を曲げ、口器で丹念に触角をぬぐう挙動を示す。

次にⅧ群の還元物の結果を表 8-8 に示す。3-メチル-2-アルカノール (X d, e) は、もとのケトン (Ⅷ b, c) に対して予想どおり 1桁高い活性を示している。一方、いずれの位置にもメチル側鎖をもたない不活性な 2-アルカノン (Ⅷ j, k) に対してそのアルカノール (X f, g) では、顕著な活性の発現が認められる。この場合、X c と異なり、高濃度における阻害的な作用は認められない。BR<sub>50</sub> 値を相当する 3-メチル-2-アルカノールと比較すると、3-4 分の 1 低い程度である。以上の結果は、ケトンで必須と考えられる側鎖メチル基の存在が、還元したアルコール体では大きな意味をもたないことを物語っている。

#### Ⅺ群：水酸基の位置 (3-メチルヘンアイコサノール)

X 群で、ケトンと対応する第 2 級アルコールの間には、活性に平行的な関係がある場合と、アルコールになってはじめて活性を示す場合があることの 2 点をみてきた。一方、第 1 節第 Ⅱ 群でみてきたように、Ⅱ b は第 1 級アルコールであるが活性を示した。これら、アルコールの活性を本来のフェロモンの活性と関連づけるためには、水酸基をもつ化合物について基本的な性質を知る必要がある。その手がかりを得るため、3-メチルヘンアイコサノールに関して、水酸基の位置

を変化させた化合物を合成し、活性を調べた。

表 8-9 にその結果を示す。第 1 級アルコールである Ⅺ a, e はともに活性があり、後者の活性は Ⅱ b に匹敵する。第 2 級アルコール X e, Ⅺ c, d のうち、活性を示したのは X e のみであった。第 3 級アルコール Ⅺ b は、この表の化合物中で最高の活性を示す。この表から活性発現の条件を見出すことは困難であるが、アルコールの級数以外に、主鎖上の水酸基の相対位置も要素のひとつとなっていることが示唆される。

Table 8-9. Group XI.

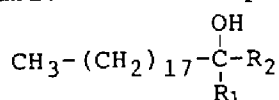
#### 3-Methyl-□-heneicosanol

XIa	1	$1.5 \times 10^{-7}$
Xe	2	$5.0 \times 10^{-9}$
XIb	3	$2.1 \times 10^{-9}$
XIc	4	>
XId	15	>
XIe	21	$3.2 \times 10^{-8}$

#### Ⅺ群：水酸基の相対位置

n-オクタデシルカルビノールを母核として、カルビノール部分をアルキル置換した、第 2 級および 8 級アルコールを合成し、活性の比較を行なった (表 8-10)。まず、R<sub>1</sub>=H についてみると、直鎖第 1 級アルコール (Ⅺ a) は活性を示さないが、R<sub>2</sub> がメチル、エチルの場合 (Ⅺ b, c) は顕著な活性を示す。しかし、n-プロピル、n-アミルと長くすると再び活性を失う。X f が活性を示すことから、全体の鎖長による影響とは考えられず、水酸基の位置による効果として理解される。一方、R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub> の場合についてみると、R<sub>2</sub> がメチルおよびエチルの場合 (Ⅺ f, Ⅺ b) が最高で、R<sub>2</sub> がそれ以上長くなると低下の傾向を示す。また、Ⅺ i, j の

Table 8-10. Group XII.



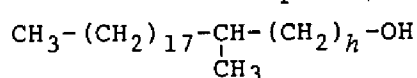
$\text{R}_2 \backslash \text{R}_1$	H	$\text{CH}_3$
H	XIIa) >	XIIb) $1.9 \times 10^{-8}$
$\text{CH}_3$	XIIb) $1.9 \times 10^{-8}$	XIIc) $4.4 \times 10^{-9}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2$	XIIc) $2.6 \times 10^{-8}$	XIb) $2.1 \times 10^{-9}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$	XIIId) >	XIIg) $1.4 \times 10^{-7}$
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	XIIe) >	XIIh) $1.4 \times 10^{-6}$
$\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$		XIIi) $4.0 \times 10^{-8}$
$\text{CH}_3\text{C}(\text{CH}_3)_2$		XIIj) $2.3 \times 10^{-6}$

ように、かきばりの程度によっても著しく影響を受けることが判明した。

XII群：第1級アルコールにおけるメチル基の位置

第1級アルコールは1-ノナデカノール(XIIa)に限らず、その同族体である直鎖アルコール(1-オクタデカノール, 1-ドコサノール, 1-ヘキサコンタノール, 1-ドトリアコンタノール等)に関してはまったく活性が認められない。しかし、表8-11に示すように、メチル側

Table 8-11. Group XIII.



	$h$	$BR_{50}$
XIIb	0	$1.9 \times 10^{-8}$
XIIIa	1	$2.8 \times 10^{-8}$
XIa	2	$1.5 \times 10^{-7}$
XIIIb	3	$1.1 \times 10^{-7}$

鎖をもつ場合(XIIa, XIIIa, b)には、かなりの活性が認められる。これらの化合物が活性を示したことは、IIIbの活性発現と密接な関係にあることを示唆している。IV群ではメチルケトンにおける側鎖の有無が活性発現に決定的な要素となっていたが、第1級アルコールにおけるメチル側鎖の効果もこれと類似した関係にある。また、 $h=0$ の場合(XIIb)を枝分れ第1級アルコールの極限の状態とみるならば、末端メチル基は枝の部分に相当し、メチルカルビノールの活性発現との関連性が示唆される。これらの関係については第4節にまとめて考察する。

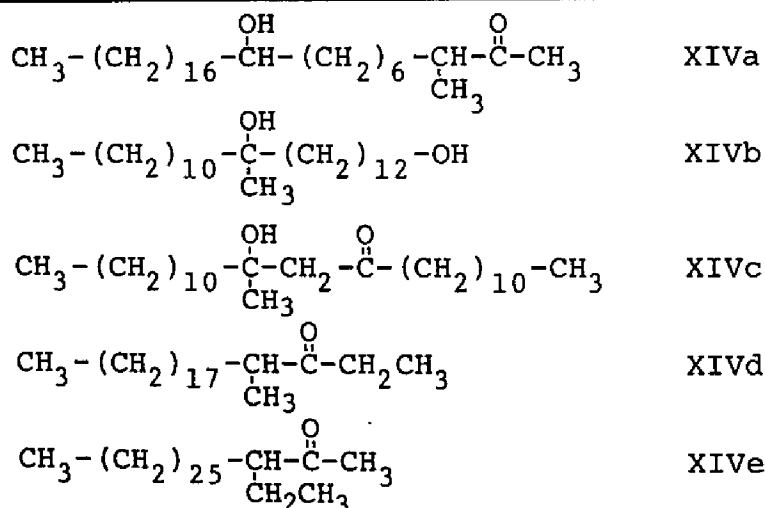


## 第 4 節 ま と め と 考 察

第 1—3 節において得られた結果をもとに，化学構造と活性の関係をあえて要約すると次のようにまとめられる。

- 1) フェロモン分子における 2 位のカルボニル基およびその近傍の改変は，活性発現に大きな影響を与える。
- 2) 末端 29 位の官能基の改変に関しては，極性置換基によって活性が増大するが，大きな置換基は活性を抑制する傾向がある。
- 3) I b における 2 位カルボニル基と末端水酸基は，相補的な作用をもっている。いずれか一方の欠落 (I a, II b) によって活性は消失しない。
- 4) メチルケトンの活性発現には，メチル側鎖の存在が必要条件となっている。メチル側鎖 1 個の場合については，3 位，11 位に位置するものの活性が最大である。
- 5) メチル-2-アルカノンに関して，フェロモン本来の鎖長のものが最大の活性を有する。
- 6) メチル-2-アルカノンに対して，そのアルコール体は約 10 倍活性が増大する。
- 7) メチル側鎖をもたない 2-アルカノンが不活性であるのに対し，そのアルコール体は活性である。
- 8) 第 2 級，3 級アルコールの場合，水酸基が末端から一定の位置にあるもののみが活性を示す。
- 9) 第 1 級アルコールの活性発現には，メチル側鎖の存在が必要である。

次に，これらの知見に基づいて，I—XIII 群に直接属しなかった数種の類縁化合物について生物活性の類推を試みた。



XIV a: 第 2 級水酸基をもつ 3-メチル-2-アルカノンであるから，活性をもつことが期待される。活性の程度について考えてみれば，VIII 群における  $\text{I} = 28$  が VII b と VIII b の中間とすると，

基本の 3-メチル-2-ヘプタコサノンは  $2 \times 10^{-8}$  mole/ml 前後の活性を示すことが予想される。この 10 位に水酸基がつくことによりどれだけの効果があるかは不明である。実際の活性は、 $6.0 \times 10^{-9}$  mole/ml であり、水酸基による活性の増強が示唆される。

XIV b : 基本的にはメチル側鎖をもつ第 1 級アルコールであるから活性を示すと判断される。実際の活性は  $8.5 \times 10^{-9}$  mole/ml であった。

XIV c : 鎖長、メチル側鎖、酸素官能基の存在は XIV a, b と本質的に変わらないが、水酸基、カルボニル基とも分子の中央部に存在するため活性はないと予想される。実際に不活性であった。

XIV d : 鎖の短いエチルケトンである。メチルケトン I a に対してエチルケトン VII b の活性は約 200 分の 1 であった。XIV d に対応するメチルケトン VII c ( $6.9 \times 10^{-8}$  mole/ml) との間に同様の比例的関係が成り立つと仮定すれば  $1.4 \times 10^{-6}$  mole/ml 前後の活性をもつと期待される。実際には  $4.4 \times 10^{-6}$  mole/ml であった。

XIV e : これは、VII b の 11 位にメチル側鎖をもたない物質である。したがって、I a に対する IV b と同じ比例関係が成り立つとすれば、その活性は  $2 \times 10^{-7}$  mole/ml 前後であろうと類推される。しかし、実際には  $1 \times 10^{-5}$  mole/ml においてもまったく活性を示さなかった。

上の 5 例から、ある程度の類推は可能で、加成性さえ認められるが、なお個々の化合物の活性を判断するには未知の基本的要因が存在すること示唆している。

以上、広汎な化合物群にわたりフェロモンとまったく同様の作用が認められることを明らかにしてきたが、その生物活性の強さは、基本的に一定の原則に基づいていることが示唆された。一般に、昆虫の性フェロモンの特性として、化学構造がほんの少し変わっただけでも生物活性が千一百万分の 1 以下に低下することが多くの例で認められているが<sup>47)</sup>、チャバネゴキブリの場合はこれと異なり、構造上の制約がより緩和された状態にあるといえる。この点、シロアリの道しるべフェロモン<sup>48)</sup>、あるいはアリの警報フェロモン<sup>49)</sup>の類縁化合物の示す生物活性は、チャバネゴキブリの場合に似た傾向をもっている。たとえばルリアリの 1 種 *Iridomyrmex pruinosus* は、2-ヘプタノンを警報フェロモンとして用いるが、同属体の 2-オクタノン、2-ノナノンにも活性があり、カルボニル基の移動、メチル側鎖の導入などの化学的修飾によっても、ある程度の活性を保つことが認められている<sup>50)</sup>。Amoore<sup>51)</sup> は、この警報フェロモン類縁体の化学構造と活性の関係を「立体化学説」によって説明している。

昆虫のフェロモンの化学構造と生物活性の関係から感覚受容機構解析への試みは、この「立体化学説」をはじめ、いろいろな角度からなされている。Wright・Brand<sup>52)</sup> は、アリの警報フェロモンの活性を「振動説」から説明を試みている。また、菊地<sup>53)</sup> は、数種の昆虫フェロモンをモデルに「作用ユニット説」を提唱している。

チャバネゴキブリの性フェロモン受容機構に関して、これまで述べてきた類縁化合物群を統一的な概念で無理なくまとめることは困難である。活性発現に関与する諸性質については本節の冒

頭にまとめたが、たとえばⅠa, Ⅱb, Ⅲcで代表される活性発現の3つの基本型の相互を関連づけて説明するためには手がかりが少ない。ここで、これら相互の構造上の関連性を整理する目的で、あえて若干の考察を試みた。

Ⅲ群において指摘してきたように、直鎖の第1級アルコールにメチル側鎖を導入することによって活性が発現したが、この過程は、直鎖メチルケトンにメチル側鎖を導入した場合の結果と類似した関係にある。また、直鎖メチルケトンの還元によって得られるメチルカルビノールは、メチル側鎖をもつ第1級アルコールの特殊な場合(Ⅲ群,  $n=0$ )、とみることもできる。これらの関係を模式的に例示したのが図8-3である。これらの化合物に、さらにメチル基が導入(1)さ

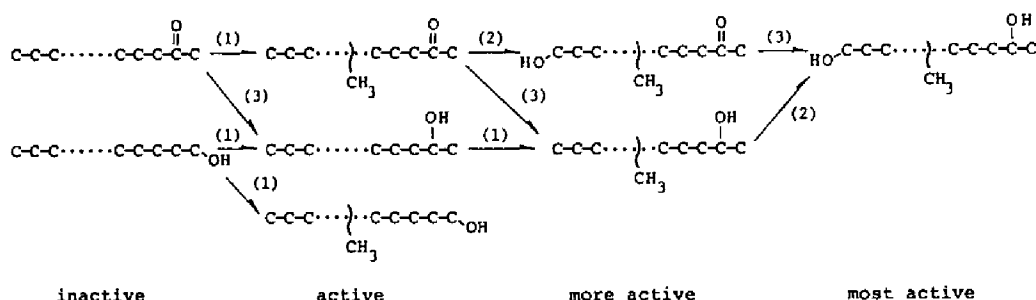


Fig. 8-3. Schematic representation of structure-activity relationship. (1) Introduction of methyl group. (2) introduction of hydroxyl group. (3) Reduction to hydroxyl group.

れるか、ヒドロキシル化(2)されるか、あるいはカルボニル基が水酸基に還元(3)される過程を経ると、より活性の高い物質群を与える。(1),(2)の導入部位によっても活性の程度に顕著な違いが現われる。そして、最終的には本来のフェロモンより活性の高い物質となる。この過程がすべてに適用できるものではないことは、先に個々の例でみてきたとおりであるが、(1),(2),(3)の各ステップが、ある場合には活性を発現させ、ある場合には活性を増強させる因子となっていることがこの図によって集約できる。

これらの化学構造と活性の関係を、たとえばAmoreらの「立体化学説」に従って説明しようとすれば、物質B(Ⅱb)の適合する受容サイトを基本に考える必要があるが、これによってかなりの類縁化合物の活性を説明することが可能と考えられる。しかし、カルボニル基と水酸基の相異<sup>54)</sup>による活性の変化や、メチル側鎖の効果を適切に説明することは容易ではない。作用機作を論ずる上には、さらに多くの例証と、新たな観点に立った考察が必要と思われる。

## 実 験

類似の反応に関しては代表例を掲げるか、共通の箇所をまとめて記述した。ほとんどの化合物は、収率を求めたのちも、クロマトグラフィー、再結晶化などにより精製を繰り返し、TLC、

Table 8-12. List of chemicals with their biological activities, melting points and GLC retention times\*.

No.	Name of chemical	BR50 (mole/ml)	mp(°C)	GLC Rt(min)	*** Exp.
Ia	3,11-Dimethyl-2-nonacosanone	$3.7 \times 10^{-9}$	29-31°	5.4[a]	1
Ib	29-Hydroxy-3,11-dimethyl-2-nonacosanone	$3.9 \times 10^{-10}$	40-41°	17.5[a]	1
Ic	29-Oxo-3,11-dimethyl-2-nonacosanone	$1.9 \times 10^{-9}$	solid	15.1[a]	1
Id	28-Oxo-19,27-dimethylnonacosanoic acid	$9.5 \times 10^{-10}$	29°	—	2
Ie	Methyl 28-oxo-19,27-dimethylnonacosanoate	$2.6 \times 10^{-9}$	liquid	18.5[a]	2
If	29-Acetoxy-3,11-dimethyl-2-nonacosanone	$2.7 \times 10^{-9}$	22°	24.0[a]	3
Ig	p-Bromophenacyl ester of Id	$6.0 \times 10^{-8}$	68.5-69°	—	4
Ih	4'-Nitroazobenzene-4-carboxylic ester of Ib	>	88-90°	—	5
IIa	3,11-Dimethylnonacosane	>	liquid	2.4[a]	6
IIb	19,27-Dimethyl-1-nonacosanol	$2.6 \times 10^{-8}$	35-36°	7.5[a]	6
IIc	3,11-Dimethyl-2-nonacosanol	$3.3 \times 10^{-10}$	30-32°	5.7[a]	7
IId	3,11-Dimethyl-2,29-nonacosanediol	$4.3 \times 10^{-11}$	58-66°	20.2[a]	7
IIe	2,4-Dinitrophenylhydrazone of Ia	>	52.5°	—	8
IIf	2,4-Dinitrophenylhydrazone of Ib	>	67-71°	—	8
IIg	2,2-Ethylenedioxy-3,11-dimethylnonacosane	$7.1 \times 10^{-6}$	liquid	10.6[a]	9
IIh	3,11-Dimethyl-2-nonacosyl acetate	$1.8 \times 10^{-6}$	liquid	8.1[a]	10
IIIa	10-Methyl-2-octacosyl acetate	$3.0 \times 10^{-7}$	liquid	4.8[a]	11
IIIb	Methyl 2,10-dimethyloctacosanoate	$1.5 \times 10^{-7}$	liquid	5.3[a]	12
IVa	11-Methyl-2-nonacosanone	$1.5 \times 10^{-8}$	45.5-46.5°	5.0[a]	13
IVb	3-Methyl-2-nonacosanone	$1.7 \times 10^{-8}$	57°	5.0[a]	14
IVc	2-Nonacosanone	>	77-78°	4.6[a]	15
Va	5-Methyl-2-nonacosanone	>	57-58°	5.0[a]	16
Vb	7-Methyl-2-nonacosanone	$9.2 \times 10^{-7}$	45.5°	5.0[a]	16
Vc	9-Methyl-2-nonacosanone	$3.2 \times 10^{-7}$	44.5-45.5°	5.0[a]	16
Vd	13-Methyl-2-nonacosanone	$4.3 \times 10^{-8}$	46.5-47.5°	5.0[a]	16
Ve	15-Methyl-2-nonacosanone	$1.6 \times 10^{-7}$	48-49°	5.0[a]	16
Vf	17-Methyl-2-nonacosanone	$2.6 \times 10^{-7}$	47-48°	5.0[a]	17
Vg	23-Methyl-2-nonacosanone	$8.7 \times 10^{-8}$	46-47°	5.0[a]	16
VIa	29-Hydroxy-3,17-dimethyl-2-nonacosanone	$1.8 \times 10^{-9}$	32-33°	17.5[a]	18
VIb	29-Hydroxy-3-methyl-2-nonacosanone	$1.2 \times 10^{-9}$	73.5°	16.4[a]	19
VIIa	4,12-Dimethyl-3-triacontanone	$2.7 \times 10^{-7}$	30-32°	6.7[a]	20
VIIb	11-Methyl-3-ethyl-2-nonacosanone	$5.8 \times 10^{-8}$	36.5-37°	6.7[a]	21

Table 8-12. *continued*

No.	Name of chemical	BR50	mp (C)	GLC	***
		(mole/ml)		R <sub>t</sub> (min)	
VIIIa	3-Methyl-2-tritriacontanone	$2.0 \times 10^{-7}$	64.5-65.5°	16.7[a]	14
VIIIb	3-Methyl-2-pentacosanone	$3.3 \times 10^{-8}$	44.5-45°	—	14
VIIIc	3-Methyl-2-heneicosanone	$6.9 \times 10^{-8}$	34.5-35.5°	4.8[b]	14
VIII d	3-Methyl-2-heptadecanone	$2.9 \times 10^{-7}$	liquid	—	14
VIII e	3-Methyl-2-tridecanone	>	liquid	—	14
VIII f	3-Methyl-2-nonanone	>	liquid	—	14
VIII g	3-Methyl-2-pentanone	>	liquid	—	—
VIII h	11-Methyl-2-pentacosanone	$1.7 \times 10^{-7}$	37-37.5°	—	13
VIII i	11-Methyl-2-heneicosanone	$3.1 \times 10^{-7}$	26°	4.7[b]	13
VIII j	2-Pentacosanone	>	71-71.5°	—	15
VIII k	2-Heneicosanone	>	54.5-55.5°	4.1[b]	15
IXa	21-Hydroxy-3-methyl-2-heneicosanone	$1.1 \times 10^{-7}$	56-57°	22.7[b]	22
IXb	15-Hydroxy-3-methyl-2-pentadecanone	**	34-35°	—	22
IXc	9-Hydroxy-3-methyl-2-nonanone	**	liquid	—	22
IXd	8-Oxo-7-methyl-1-nonyl octadecanoate	$3.1 \times 10^{-8}$	paste	5.9[a]	23
Xa	11-Methyl-2-nonacosanol	$2.6 \times 10^{-9}$	48-53°	4.6[a]	24
Xb	3-Methyl-2-nonacosanol	$2.5 \times 10^{-9}$	66°	5.3[a]	24
Xc	2-Nonacosanol	**	71-73°	4.2[a]	24
Xd	3-Methyl-2-pentacosanol	$4.5 \times 10^{-9}$	55-56°	—	24
Xe	3-Methyl-2-heneicosanol	$5.0 \times 10^{-9}$	41-42°	5.3[b]	24
Xf	2-Pentacosanol	$1.5 \times 10^{-8}$	68°	—	24
Xg	2-Heneicosanol	$2.1 \times 10^{-8}$	54.5-55°	3.9[b]	24
XIa	3-Methyl-1-heneicosanol	$1.5 \times 10^{-7}$	43.5°	7.0[b]	25
XIb	3-Methyl-3-heneicosanol	$2.1 \times 10^{-9}$	47.5°	4.4[b]	26
XIc	3-Methyl-4-heneicosanol	>	45°	4.9[b]	27
XId	3-Methyl-15-heneicosanol	>	36-36.5°	4.9[b]	28
XIe	3-Methyl-21-heneicosanol	$3.2 \times 10^{-8}$	45.5-46°	7.4[b]	29
XIIa	1-Nonadecanol	>	58°	2.6[b]	—
XIIb	2-Eicosanol	$1.9 \times 10^{-8}$	59°	2.6[b]	26
XIIc	3-Heneicosanol	$2.6 \times 10^{-8}$	58.5°	3.8[b]	26
XIId	4-Docosanol	>	57.5-58°	5.4[b]	26
XIIe	6-Tetracosanol	>	66.5°	11.7[b]	26
XII f	2-Methyl-2-eicosanol	$4.4 \times 10^{-9}$	52°	2.8[b]	26
XII g	4-Methyl-4-docosanol	$1.4 \times 10^{-7}$	25-26°	6.0[b]	26

Table 8-12. continued

No.	Name of chemical	BR <sub>50</sub>	mp(°C)	GLC	***
		(mole/ml)		R <sub>t</sub> (min) Exp.	
XIIh	6-Methyl-6-tetracosanol	$1.4 \times 10^{-6}$	liquid	12.3[b]	26
XIIi	2,3-Dimethyl-3-heneicosanol	$4.0 \times 10^{-8}$	32-33°	6.1[b]	26
XIIj	2,2,3-Trimethyl-3-heneicosanol	$2.3 \times 10^{-6}$	32°	7.8[b]	26
XIIIa	2-Methyl-1-eicosanol	$2.8 \times 10^{-8}$	48°	4.7[b]	30
XIIIb	4-Methyl-1-docosanol	$1.1 \times 10^{-7}$	43.5-44°	10.2[b]	25
XIVa	10-Hydroxy-3-methyl-2-heptacosanone	$6.0 \times 10^{-9}$	60-61°	6.4[a]	31
XIVb	13-Methyl-1,13-tetracosanedio1	$8.5 \times 10^{-9}$	50-51°	—	32
XIVc	14-Hydroxy-14-methyl-12-pentacosanone	>	36°	—	32
XIVd	4-Methyl-3-docosanone	$4.4 \times 10^{-6}$	31-32°	6.3[b]	33
XIVe	3-Ethyl-2-nonacosanone	>	57°	6.3[a]	21

\* Retention times of the compounds were obtained with Yanaco GCG-550F under following conditions: Stainless steel column ( $\phi 3\text{mm} \times 75\text{cm}$ ) packed with Chromosorb W (60-80 mesh), carrier gas flow rate 25ml helium/min, injection temperature 250°C, column temperature [a] 220°C (dotriacontane:  $R_t = 4.2$ , hexatriacontane:  $R_t = 13.2$ ), [b] 175°C (1-docosanol:  $R_t = 8.3$ ). \*\* Normal response curve could not be obtained. See text.

\*\*\* Synthesis of the compound will be found under each number in the experimental part.

GLC分析などにおいて少なくとも96%以上のものを生物検定に供試した。各化合物の構造確認は、GLC, MS, IR, PMRなどを用いて行なった。化合物番号は各章共通である。融点, GLCの保持時間は, BR<sub>50</sub>値と併せて表8-12に一括して掲げた。なおVIIg, XIaは, 市販品(東京化成工業株式会社製)を使用した。

1) Ia-c: 第5章および第6章実験。

2) Id, e: 第4章実験4と同様に, 合成IhをJones酸化にひきつづきHCl-メタノールによってメチル化する。Id: PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.45 (1H, m), 2.33 (2H, t,  $J = 7.0$ ), 2.10 (3H, s), 1.05 (3H, d,  $J = 6.8$ ), 0.82 (3H, d,  $J = 6.0$ )。Ie: MS:  $m/e$  494 ( $M^+$ ), 72。IR:  $\nu$  (CCl<sub>4</sub>) 1735, 1710。PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.65 (3H, s), 2.10 (3H, s), 1.05 (3H, d,  $J = 6.8$ ), 0.82 (3H, d,  $J = 6.0$ )。

3) If: Ih 25mg をベンゼン5ml に溶解し, アセチルクロリド0.1ml を加えて1時間45°Cに加熱後, 溶媒を減圧留去する。シリカゲル5gの層を通して精製し(ベンゼン溶出), Ifの結晶性固体を得る。IR:  $\nu$  (CCl<sub>4</sub>) 1735, 1715。PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.06 (2H, t,  $J = 6.5$ ), 2.11 (3H, s), 2.03 (3H, s), 1.06 (3H, d,  $J = 6.8$ ), 0.82 (3H, d,  $J = 6.0$ )。

4) 10 g : 1 d 13 mg を 1.5% K.O.H-エタノールで中和し、少量のベンゼンを加えて溶媒を留去したのち、アセトニトリル 1 ml に溶解する。一方、*p*-プロモフェニルナシルアミド 27.8 mg と、ジシクロヘキシル-18-クラウン-6 を 15 mg、アセトニトリル 20 ml に溶解し、このうちの 2 ml を加えて、10 分間加熱還流する<sup>55)</sup>。生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル 5 g)により分離し、ベンゼン溶出部より 10 mg の無色不定形固体を得る。PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 7.73, 7.58 (H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub>, dd, J<sub>AB</sub> = 9.0), 5.21 (2H, s), 2.45 (2H, t, J = 7.0), 2.45 (1H, m), 2.09 (3H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.8), 0.82 (3H, d, J = 6.0)。

5) 1 h : 1 h 15 mg, 4'-ニトロアゾベンゼン-4-カルボン酸クロリド 25 mg をベンゼン 1.75 ml に溶解し、ピリジン 7  $\mu$ l を加えて 1 夜放置する<sup>1)</sup>。ベンゼンを加えて飽和重炭酸ナトリウムと食塩水で分液したのち溶媒を留去し、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 5 g)により精製し、ベンゼン溶出部より 18.5 mg の淡赤色固体を得る。PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 8.5-7.9 (4H, m), 4.32 (2H, t, J = 6.0), 2.45 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.05 (3H, d, J = 6.8), 0.82 (3H, d, J = 6.0)。

6) 1 a, b : 第 4 章実験 8 および 5 と同様に合成し、1 a, b を Wolff-Kishner 還元する<sup>9, 44)</sup>。1 a : MS: *m/e* 436 (M<sup>+</sup>), 57. 1 b : *m/e* 452 (M<sup>+</sup>), 57. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.60 (2H, t, J = 6.5), 0.85 (9H, m)。

7) 1 f, g : 第 4 章実験 1 に準じて合成し、1 a, b を LiAlH<sub>4</sub> で還元する。1 f : PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>) 3.49 (1H, quintet, J = 6.0), 1.02, 0.99 (計 3H, dd, J = 6.5), ~0.8 (6H, m)。1 g : PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ~3.6 (1H, m), 3.58 (1.2H, t, J = 6.5), 1.09, 1.06 (計 3H, dd, J = 6.5), ~0.8 (9H, m)。

8) 1 h, i : 第 5 章実験 6 および 15。

9) 1 j : 1 a) 45 mg と *p*-トルエンスルフィル酸 8 mg (2.5 当量) と 20 ml のベンゼンと 25 ml の混合物を water trap を付した還流冷却管を用いて 2 時間加熱還流する。反応物を常法により分液処理したのち、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル 5 g)により分離し、ヘキサン/エーテル(20/80 : 1-7.0/0.1)溶出部より油状物 1 j 83 mg を得る。1 b, 1 h) 20.1, (1 c, 1 h) 20.2, (1 d, 1 h) 20.8 (計 3H, dd, J = 6.5), 1.01 (10) 1 k : 第 4 章実験 1 と同様に合成し、1 f をアセチル化し、1 k を油状物として得る。1 k : MS: *m/e* 436 (M<sup>+</sup>), 57. 1 l : *m/e* 452 (M<sup>+</sup>), 57. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.60 (2H, t, J = 6.5), 0.85 (9H, m)。

11) 1 a : 第 7 章実験 2 で得た 1 a には痕跡の 1 b が含まれている可能性があるのので、1 a に加水分解後精製した 1 c (同実験 3) をピリジン・無水酢酸 (1 : 1) 中でアセチル化することにより得たものである。1 a : MS: *m/e* 436 (M<sup>+</sup>), 57. 1 b : *m/e* 452 (M<sup>+</sup>), 57. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.60 (2H, t, J = 6.5), 0.85 (9H, m)。

12) 1 b : 1 a をハロホルム反応によりカルボン酸に導き、これをメチル化する。まず、K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub> 1 g の 1 ml 水溶液にヨウ素 0.5 g を溶解し、水 2 ml を加えた試薬溶液を調製する。8) 1 a 30

mg をジオキサン 10 ml に溶解し、試薬溶液の 1.5 ml と 3N NaOH 0.5 ml を加えて室温下 5 時間攪拌する。反応を完了させるために 80℃ に 1 夜放置したのち放冷し、ヨウ素の色が消失するまで 3N NaOH を滴加する。エーテルを加え、2N HCl および食塩水で分液し、常法処理によりカルボン酸を無色油状物として得る。これに 5% HCl-メタノール 1 ml とベンゼン 1 ml を加え 5 時間加熱還流することによりメチル化し、溶媒留去したものをシリカゲル (5 g) 層を通してヘキサン:ベンゼン (2:1) により溶出し、Ⅷh を得る。IR:  $\nu$  (CCl<sub>4</sub>) 1735. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.68 (3H, s), 2.45 (1H, sextet,  $J=6.5$ ), 1.14 (3H, d,  $J=7.0$ ), 0.83 (6H, m).

13) Ⅳa および Ⅷh, i: Ⅰa の合成の場合に準じて、プロモオレフィンに対するアセト酢酸合成にひきつづき水素添加して目的物に導いた。Ⅳa は、第 5 章におけるプロモオレフィン(Ⅳ)を原料としたが、Ⅷh, i に対する原料の 1-ブロモ-8-メチル-8-ドコセン(XV)および 1-ブロモ-8-メチル-8-オクタデセン(XVI)は、それぞれ 1-テトラデシルトリフェニルフォスフィウム ブロミド (mp 90-93℃) および 1-デシルトリフェニルフォスフィウム ブロミド (シラップ状) のイリドと 9-ブロモ-2-ノナノン(Ⅱ) との Wittig 反応により約 40% の収率で得たものである。いずれも無色油状物、E, Z 異性体の混合物である。

XV: PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>) 4.98 (1H, m), 3.28 (2H, t,  $J=6.5$ ), 2.07-1.74 (4H, m), 1.62, 1.52 (計 3H, 各 broad s), 0.85 (3H, t,  $J=6.5$ ).

次に Ⅳa の合成方法を代表として述べる。エタノール 30 ml にナトリウム 0.92 g を溶解しアセト酢酸エチル 6.7 g を加えエフレートとしたのち、プロモオレフィン(Ⅳ) 2.0 g を加え、加熱還流する。常法により、反応液からケトエステル体を精製分離し (1.70 g, 77%)、これに 5% KOH-エタノール (11 ml) を加え 1 夜放置したのち、2 時間加熱還流して脱炭酸を行ない、目的物Ⅳa のデヒドロ体を得る (890 mg, 61%)。デヒドロ体 (700 mg) をパラジウム触媒によりエタノール中で接触還元し、Ⅳa を得る (エタノールより再結) 382 mg, 54%。MS:  $m/e$  436 (M<sup>+</sup>), 58. IR:  $\nu$  (nujol) 1710. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.86 (2H, t,  $J=6.8$ ), 2.06 (3H, s), 0.83 (3H, t,  $J=6.5$ ), 0.81 (3H, d,  $J=6.5$ ).

プロモオレフィン(XV, XVI)についても同様の反応を行ない、それぞれⅧh およびⅧi を得た。

14) Ⅳb および Ⅷa-f: 相当するアルキルブロミドにメチルアセト酢酸エチルを作用させることにより目的物に導いた。Ⅷb-f に供するアルキルブロミドは市販品または、市販のアルコールを PBr<sub>3</sub> でブロム化したものを使用した。Ⅳb および Ⅷa に供するアルキルブロミドは次に示す方法で合成的に得たものである。

Ⅳb および Ⅷa: 1-ブロモヘンアイコサン(XVII): 1-ヘキサデシルトリフェニルフォスフィウム ブロミド (mp 88-85℃) 4 g をエーテル 50 ml に懸濁し、 $\pi$ -ブチリチウム (20% ヘキサン溶液) 3 ml を加えてイリドを調製する (窒素気流中, 0℃)。これに 10-アセトキシデカノール (bp 110-120℃, 3 mmHg) 1.0 g のエーテル 10 ml 溶液を滴加し、10



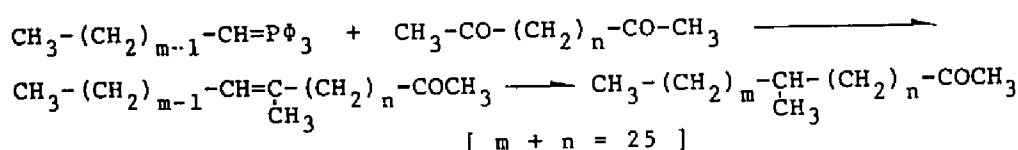
1-ヘキサコセン-1-イル アセテートを得る (1.4 g, 70%)。IR:  $\nu$  (film) 1739。これをパラジウム触媒により接触還元し、定量的に10-ヘキサコシル アセテートに導く (mp 42-43°C)。次に、3.3% KOH-エタノールで加水分解し、1-ヘキサコサノール (81%, mp 79.5-81°C) に導き、PBr<sub>3</sub> とともに80°Cに加熱して、目的物を得る (72%)。mp 56.5-57°C。

ii) 1-プロモトリアコンタン (XVII): 1-アイコシルトリフェニルフォスフォニウム ブロミド (mp 98-101°C) 15 g のイリドと9-カルボエトキシノナナール (bp 132-135°C, 5 mmHg) 6.8 g の Wittig 反応により、10-トリアコンテン酸エチルに導く (6.9 g, 45%)。IR:  $\nu$  (nujol) 1739。これを LiAlH<sub>4</sub> で還元し、ひきつづきパラジウム触媒による接触還元を行ない、1-トリアコンタノールを得る (mp 83.5-84°C)。PBr<sub>3</sub> 中で臭素化し、XVIII の結晶を得る (88%)。mp 64-65°C。

第5章実験5と同様の方法で、メチルアセト酢酸エチルと各アルキルブロミド (n-トリアコンチル, n-ヘキサコシル, n-ドコシル, n-オクタデシル, n-テトラデシル, n-デシル, n-ヘキシル) との反応にひきつづき、加水分解脱炭酸することにより、40-65%の収率で相当する目的物へ導いた。Nb: MS:  $m/e$  436 ( $M^+$ ), 72。IR:  $\nu$  (nujol) 1709。PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>) 2.30 (1H, sextet, J=6.8), 1.99 (3H, s), 1.00 (3H, d, J=6.8), 0.85 (3H, t, J=6.5)。Vd: 110°C (2 mmHg)。Ve: bp 137°C (8 mmHg)。Vf: bp 100°C (25 mmHg)。

15) Nc および Nj, k: それぞれ相当するアルキルブロミド (n-ヘキサコシル, n-ドコシル, n-オクタデシル) を13)と同様の方法で、アセト酢酸合成にひきつづき加水分解脱炭酸し、約60%の収率で目的物に導いた。Nc: MS:  $m/e$  422 ( $M^+$ ), 58。IR:  $\nu$  (nujol) 1709。PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>): 2.28 (2H, t, J=6.5), 2.00 (3H, s), 0.85 (3H, t, J=6.5)。

16) Va-e, g: ジケトンの片側に対する Wittig 反応にひきつづき、水素添加することにより目的物を合成した。以下 Vd (m=15, n=10) の合成を例にとって述べる。まず、ア

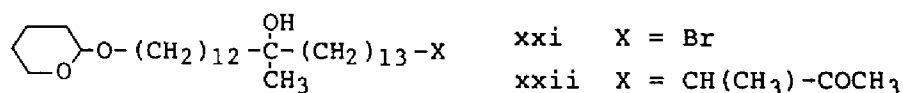


セト酢酸エチルのエノレート溶液 (エタノール 100 ml, ナトリウム 4.6 g, アセト酢酸エチル 28.6 g) に、1,8-ジブロモオクタン 19.04 g のベンゼン (80 ml) 溶液を加え、3時間加熱還流後放冷し、5% KOH-エタノール 120 ml を加え1夜放置する。さらに10 g の KOH を加えて2時間加熱することにより、2,13-テトラデカンジオン 16.5 g を得る (41%)。mp 76°C。IR:  $\nu$  (nujol) 1710。1-ヘキサデシルトリフェニルフォスフォニウム ブロミド 5.67 (エーテル 50 ml に懸濁) と n-ブチルリチウム (15% ヘキサ

ン溶液 3.6 ml) より調製したイリド溶液を、過剰量のジケトン 2.7 g のエーテル (50 ml) 溶液に、強く攪拌しながら滴加し (0℃, 窒素気流中), 反応生成物を常法により精製し, Vd のデヒドロ体 1.21 g を得る (35%)。IR:  $\nu$  (film) 1715. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5.09 (1H, broad t), 2.39 (2H, t,  $J=7.0$ ), 2.10 (3H, s), 1.64, 1.56 (計 3H, 各 broad s), 0.87 (3H, t,  $J=6.0$ )。これは, Z, E 異性体の混合物であるが, ひき続きヘキサン: エタノール (2:1) 中で白金触媒により接触還元を行ない定量的に目的物質 Vd を得る。MS:  $m/e$  436 (M<sup>+</sup>), 58. IR:  $\nu$  (film) 1710. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.41 (2H, t,  $J=7.0$ ), 2.11 (3H, s), ~0.85 (3H, m)。

17) Vf: 合成方法は Va に準じた。まず, アセト酢酸合成によって 1, 12-ジプロモドデカンの片側にアルキル置換を行ない, 酸性加水分解炭酸 (第 5 章実験 2 参照) によって 15-ブロモ-2-ペンタデカノン (XIX) を得る (bp 154-157℃, 0.09 mmHg; mp 33.5℃)。IR:  $\nu$  (film) 1710. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.38 (3H, t,  $J=6.5$ ), 2.39 (2H, t,  $J=7.0$ ), 2.10 (3H, s)。1-オキシトリフェニルフォスフォニウム イリドとプロモケトン (XIX) の間の Wittig 反応を行ない, 1-ブロモ-14-メチル-14-ヘキサコセンを Z, E 異性体混合物として得る (18%)。PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5.09 (1H, broad t), 3.39 (2H, t,  $J=6.5$ ), ~1.95 (4H, m), 1.64, 1.56 (計 3H, 各 broad s), 0.86 (3H, t,  $J=6.0$ )。次に, 13) と同様にアセト酢酸合成にひき続き塩基性加水分解炭酸し, 目的物のデヒドロ体を得る (48%)。IR:  $\nu$  (film) 1708. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) ~5.1 (1H, m), 2.41 (2H, t,  $J=7.0$ ), 2.11 (3H, s), 1.95 (4H, m), 1.64, 1.56 (計 3H, 各 broad s), 0.87 (3H, t,  $J=6.0$ )。白金触媒による水素添加を行ない, 定量的に Vf を得る。IR:  $\nu$  (film) 1710. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.40 (2H, t,  $J=7.0$ ), 2.11 (3H, s), 0.85 (6H, m)。

18) Va: 1b と合成順序は異なるが基本的に同様の方法で合成した。まず, 1, 12-ドデカンジオール 29 g をヘプタン 450 ml, 48% HBr 20 ml, 濃硫酸 1 ml とともに激しく攪拌しつつ 20 時間加熱還流する。ヘプタン層をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し, ベンゼン溶出部より 12-ブロモドデカノールを得る (27 g, 71%)。この 26.1 g に 2, 3-ジヒドロピラン 8.28 g と p-トルエンスルホン酸 5 mg を加え, 4 時間攪拌することにより, そのテトラヒドロピラニルエーテル (XX) を得る (31.1 g, 91%)。XX 4.36 g, マグネシウム 0.3 g, エーテル 16 ml より調製した Grignard 試薬に, 17) で合成したプロモケトン (XIX) をエーテル (30 ml) 溶液として滴加し, 2 時間加熱還流後, 常法により精製し, 第 3 級アルコール XXI を得る (3.05 g, 53%)。IR:  $\nu$  (film)



3460. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.56 (1H, m), 4.0–3.3 (4H, m), 3.38 (2H, t,  $J=6.5$ ), 1.11 (3H, s). *n*-ブチルアルコール 15 ml, カリウム 0.39 g, メチルアセト酢酸エチル 1.87 g より調製したエノレートに, XXI 2.88 g (ベンゼン 5 ml に溶解) を加え, 5 時間還流し, KOH–エタノールを加えて加水分解脱炭酸を行なうことにより, 目的物の骨格を成す XXII を与える (2.48 g, 88%). IR:  $\nu$  1705. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.57 (1H, m), 4.0–3.3 (4H, m), ~2.4 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.11 (3H, s). XXII 2.26 g をメタノール 100 ml に溶解し, *p*-トルエンスルホン酸 200 mg とともに 36 時間加熱還流する。溶媒を減圧濃縮し, 2-ブタノン 50 ml を加えて再び 2 時間還流すれば, テトラヒドロピラニル基がはずれ, 脱水した VIIa のデヒドロ体 (位置および幾何異性体の混合物) を与える (1.65 g, 89%). IR:  $\nu$  (film) 1710. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5.10 (1H, broad t), 3.61 (2H, t,  $J=6.2$ ), ~2.4 (1H, m), 2.10 (3H, s), ~1.9 (4H, m), 1.65, 1.56 (計 3H, 各 broad s), 1.05 (3H, d,  $J=6.8$ ). ひき続き白金触媒下に水素添加することにより, 定量的に VIIa を得る。MS:  $m/e$  466 ( $M^+$ ), 72. IR:  $\nu$  (film) 3390, 1710. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.61 (3H, t,  $J=6.5$ ), ~2.4 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.04 (3H, d,  $J=6.8$ ), 0.84 (3H, d,  $J=6.0$ ).

19) VIIh: 14) に準じ, 26-ブロモ-1-ヘキサコサノール (XXIII) に対するメチルアセト酢酸合成により目的物質に導いた。XXIII は, 以下に述べるように合成した。1, 6-ジブロモヘキサンの ditriphenylphosphonium 塩をジグライム (60 ml) に加熱溶解し, 放冷後, 攪拌しながらエーテル 100 ml を追加する。窒素気流中 0°C にて, *n*-ブチルリチウム (20% ヘキサン溶液) 30 ml を加え, 赤橙色のイリドを生成する。これに, 10-アセトキシデカノール 17.12 g のエーテル (20 ml) 溶液を加え, 2 時間攪拌後, 常法により精製し, 1, 26-ジアセトキシー-10, 16-ヘキサコサジエン (6.68 g, 35%) を得る。IR:  $\nu$  (film) 2990, 1730. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5.31 (4H, broad t), 4.01 (4H, t,  $J=6.5$ ), 2.01 (6H, s). 次に, 白金触媒により接触還元し, 定量的にヘキサコサメチレングリコールのジアセテートを得る。IR:  $\nu$  (nujol) 1735. これを 5% KOH–エタノールにより加水分解すれば, ヘキサコサメチレングリコールの針状晶を与える (95%). mp 109–110°C. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.55 (4H, t,  $J=6.5$ ). このジオール 597 mg をヘプタン 150 ml および 47% HBr 6 ml, 濃硫酸 6 ml とともに攪拌しながら 3 日間加熱還流し, ヘプタン層より結晶性の固型物としてブロモヒドリン XXIII 347 mg を得る (50%). PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.58 (2H, t,  $J=6.2$ ), 3.35 (2H, t,  $J=6.5$ ). ひき続き, メチルアセト酢酸エチルによる置換反応, 加水分解脱炭酸すれば, 目的物 VIIh を与える (45%). MS:  $m/e$  452 ( $M^+$ ), 72. IR:  $\nu$  (CCl<sub>4</sub>) 3630, 1715. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.62 (2H, t,  $J=6.5$ ), 2.47 (1H, sextet,  $J=6.8$ ), 2.09 (3H, s), 1.04 (3H, d,  $J=6.8$ ).

20) VIIa: カリウム *tert*-ブトキシド溶液 (*tert*-ブチルアルコール 15 ml, カリウム 0.78 g) にプロピオプロピオン酸エチル<sup>56)</sup> (bp 99–102°C, 25 mmHg) 3.95 g を加え, エノレートとしたのち, プロモオレフィン (IV) 1.85 g のベンゼン (10 ml) 溶液を加え, 4時間還流する。放冷後, 5% KOH–エタノール 100 ml を加え, 1 夜放置し, さらに KOH 5 g を加えて 2 時間加熱還流する。反応物を常法により精製し, VIIa のデヒドロ体 1.18 g を得る (64%)。IR:  $\nu$  (film) 1707. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 5.09 (1H, broad t), 2.43 (2H, q,  $J=7.0$ ), 1.95 (4H, m), 1.65, 1.55 (計 3H, 各 broad s), 1.04 (3H, d,  $J=6.8$ ), 1.03 (3H, t,  $J=7.0$ ), 0.86 (3H, t,  $J=6.0$ )。これを白金触媒により接触還元し, VIIa を定量的に得る。IR:  $\nu$  (film) 1705. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.42 (2H, q,  $J=7.0$ ), 1.04 (3H, d,  $J=6.8$ ), 1.01 (3H, t,  $J=7.0$ ), 0.86 (3H, t,  $J=6.0$ )。

21) VIIb および XIVe: 前者に関しては, 20) と同様の操作を  $\beta$ -ケトエステルにエチルアセト酢酸エチル (bp 94–99°C, 25 mmHg) を用いて行なう。目的物 VIIb: IR:  $\nu$  (film) 1707. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.35 (1H, quintet,  $J=7.0$ ), 2.08 (3H, s), 0.83 (3H, t,  $J=7.0$ ),  $\sim 0.85$  (6H, m)。

同様に 1-ブロモヘキサコサン (XVII) にエチルアセト酢酸エチルを作用させ, 加水分解脱炭酸すると, XIVe を与える。IR:  $\nu$  (film) 1708. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\sim 2.4$  (1H, m), 2.08 (3H, s), 0.83 (3H, t,  $J=7.0$ ), 0.84 (3H, t,  $J=6.0$ )。

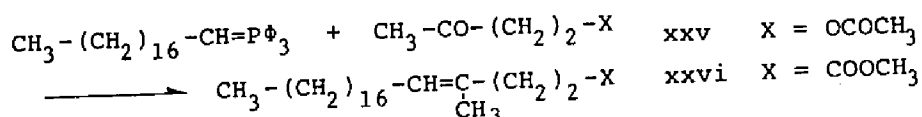
22) IXa–c: いずれもメチルアセト酢酸合成の出発原料として, プロモヒドリンのテトラヒドロピラニルエテルを用いた (それぞれ XII, XX, XXIV)。XXIV は, ヘキサメチレングリコールの half-bromination<sup>57)</sup> にひき続き, テトラヒドロピラニル化することにより得た。それぞれ 14) と同じ方法で相当する  $\omega$ -テトラヒドロピラノキシーケトンへ導いた (各 76%, 82%, 43%)。IXc のテトラヒドロピラニルエテル: IR:  $\nu$  (film) 1720. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.51 (1H, m), 4.0–3.1 (4H, m), 2.46 (1H, sextet,  $J=6.8$ ), 2.08 (3H, s), 1.03 (3H, d,  $J=6.8$ )。これをメタノールに溶解し, *p*-トルエンスルホン酸存在下に加温すれば保護基が遊離し, 目的物を与える (各 80%, 81%, 75%)。IXc: IR:  $\nu$  (film) 3350, 1705. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.57 (2H, t,  $J=6.5$ ), 2.46 (1H, sextet,  $J=6.8$ ), 2.08 (3H, s), 1.03 (3H, d,  $J=6.8$ )。同トリメチルシリルエテル: MS:  $m/e$  244 ( $M^+$ ), 72。

23) IXd: ステアリン酸 142 mg に塩化チオニル 0.2 g を加え, 減圧濃縮して酸クロリドの固体となす。これにベンゼン 3 ml を加え, ケトール IXc 52 mg とともに 5 分間 70°C に加温する。溶媒留去後, シリカゲル 7 g の層を通してベンゼン溶出し, 112 mg の IXd を得る (85%)。IR (film) 1735, 1715. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.01 (2H, t,

$J = 6.5$ ),  $2.45$  (1H, sextet,  $J = 6.8$ ),  $2.10$  (3H, s),  $1.04$  (3H, d,  $J = 6.8$ ),  $0.86$  (3H, t,  $J = 6.0$ ).

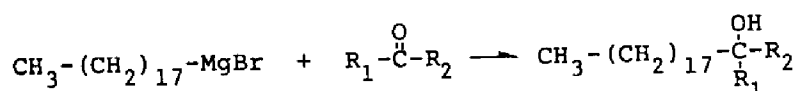
24)  $\text{Xa-g}$  : 相当するケトン ( $\text{Va-c}$ ,  $\text{Vb, c, j, k}$ ) の  $\text{LiAlH}_4$  還元により各アルコールに導いた。

25)  $\text{Xa}$  および  $\text{Xb}$  : それぞれ下式に示す Wittig 反応によって不飽和エステル ( $\text{XXV}$  および  $\text{XXVI}$ ) に導き、これを水素添加ののちに  $\text{LiAlH}_4$  で還元して目的物を得た。XXV; IR:



$\nu$  (film)  $1730$ . PMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\sim 5.2$  (1H, m),  $4.09$  (2H, m),  $2.02$  (3H, s). XXV の水素添加物; mp  $31^\circ\text{C}$ . IR:  $\nu$  (film)  $1735$ . PMR: ( $\text{CDCl}_3$ )  $4.07$  (2H, t,  $J = 6.8$ ),  $2.02$  (3H, s),  $\sim 0.85$  (6H, m).  $\text{Xa}$ ; PMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $3.67$  (2H, t,  $J = 6.5$ ),  $0.87$  (3H, d,  $J = 6.8$ ),  $0.86$  (3H, t,  $J = 6.0$ ).

26)  $\text{Xb}$  および  $\text{Xb-j}$  : いずれも 1-オクタデシルマグネシウムブロミドとカルボニル化合



物 (順に 2-ブタノン, アセトアルデヒド, プロパナール, ブタナール, ヘキサナール, アセトン, 2-ペンタノン, 2-ヘプタノン, 3-メチル-2-ペンタノン, 3, 3-ジメチル-2-ペンタノン) との Grignard 反応によって、目的のアルコールに導いた。Xb; PMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $1.03$  (3H, s),  $0.85$  (3H, t,  $J = 7.0$ ). Xi; PMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $1.09$  (6H, s),  $0.87$  (3H, t,  $J = 6.0$ ). Xj; PMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $1.06$  (3H, s),  $\sim 0.9$  (9H, m). Xj; PMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $1.09$  (3H, s),  $0.93$  (9H, s),  $0.87$  (3H, t,  $J = 6.0$ ).

27)  $\text{Xc}$  : 1-オクタデシルトリフェニルフォスフィウム イリドと 2-ブタノンの Wittig 反応により 3-メチル-3-ヘンアイコセンを合成する。PMR:  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $5.08$  (1H, m),  $1.95$  (4H, m),  $1.65$ ,  $1.57$  (計 3H, 各 broad s),  $\sim 0.85$  (6H, m). このオレフィン  $3.08\text{g}$  と  $\text{NaBH}_4$   $227\text{mg}$  をジグリム  $30\text{ml}$  に溶解し、氷冷下窒素気流中で  $\text{BF}_3$  - エーテル錯体  $1\text{ml}$  のジグリム ( $7\text{ml}$ ) 溶液を滴加し、室温にもどして 3 時間攪拌する。再び氷冷して、水  $1.5\text{ml}$  を注意深く滴加し、ひき続き  $3\text{N NaOH}$   $2.1\text{ml}$  および  $30\%$   $\text{H}_2\text{O}_2$   $2.1\text{ml}$  を交互に滴加したのち 3 時間放置する。分液処理した反応物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( $60\text{g}$ ) に付し、ベンゼン溶出部より  $\text{Xc}$   $2.98\text{g}$  を得る (

91%)。エタノールより再結したものについて、シフト試薬Eu(fod)<sub>3</sub>を含むPMRスペクトル分析の結果、3, 4位においてスレオ、エリスロのほぼ等量の混合物であった。PMR: δ(CCl<sub>4</sub>) 3.35(1H, m), ~0.85(9H, m)。

28) **XId**: アルデヒド(**XXVII**)の合成は以下に述べる方法で行なった。15-ヒドロキシ-  

$$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{MgBr} + \text{OHC}-(\text{CH}_2)_{11}-\underset{\text{CH}_3}{\text{CH}}-\text{CH}_2\text{CH}_3 \longrightarrow \text{IXd}$$
 (**xxvii**)

3-メチル-2-ペンタデカノン(**IXb**)を29)に示す方法で13-メチル-1-ペンタデカノールに導く(98%)。PMR: δ(CDCI<sub>3</sub>) 3.63(2H, t, J=6.0), ~0.8(6H, m)。このアルコール436mgをCCl<sub>4</sub> 20mlに溶解し、クロム酸-ピリジン錯体<sup>31)</sup> 700mgを氷冷下に加え、5時間攪拌する。常法により精製し、アルデヒド**XXVII** 96mgを得る(22%)。PMR: δ(CDCI<sub>3</sub>) 9.74(1H, t, J=2.0), 2.40(2H, dt, J=6.5および2.0), ~0.85(6H, m)。上に示す式によりGrignard反応を行ない目的物**XId**を得る(40%)。PMR: δ(CDCI<sub>3</sub>) 3.55(1H, m), ~0.85(9H, m)。

29) **XIe**: 29-ヒドロキシ-3-メチル-2-ノナコサノン(**IXa**) 102mgをKOH 640mg, ジエチレングリコール3.2ml, 80%ヒドラジンヒドラート0.48mlとともに10時間加熱還流することにより、Wolff-Kishner還元物**XIe** 74mgを得る(76%)。PMR: δ(CDCI<sub>3</sub>) 3.60(2H, t, J=6.5), ~0.85(9H, m)。

30) **XIIa**: 1-ブロモオクタデカンに対するアセト酢酸合成(**VIc**)の反応条件を変え、脱酢酸反応を優先させ、2-メチルアイコサン酸エチル(**XXVIII**)を得、これを還元して目的物に導いた。まず、1-ブチルアルコール30mlにカリウム1.0gを窒素気流中で加え、アルコールしたのち、メチルアセト酢酸エチルを加え50℃で3時間攪拌し、1-ブロモオクタデカン4.25gのベンゼン(10ml)溶液を滴加する。油浴温度100℃にして5時間激しく還流したのち溶媒留去する。残渣をエーテル抽出分液し、得られる反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製、未反応のステアリルブロミド1.2gを回収し、**XXVIII** 2.4g(74%)を得る。IR: ν(film) 1735。PMR: δ(CCl<sub>4</sub>) 3.98(2H, q, J=6.8), 2.22(1H, sextet, J=6.8), 1.18(3H, t, J=6.8), 1.05(3H, d, J=6.8), 0.84(3H, t, J=6.0)。このエチルエステルを5%KOH-エタノールを用い加水分解し、酸**XXIX**に導く(78%)。mp 60-60.5℃。PMR: δ(CCl<sub>4</sub>) 11.19(1H, broad), 2.28(1H, sextet, J=6.8), 1.12(3H, d, J=6.8), 0.85(3H, t, J=6.0)。これをエーテル溶液中LiAlH<sub>4</sub>還元すれば、定量的に**XIIa**を与える。PMR: δ(CCl<sub>4</sub>) 3.45(2H, m), 0.90(3H, d, J=6.5), 0.86(3H, t, J=6.0)。

31) **XIVa**: 9-ブロモ-2,2-エチレンジオキシノナノン(**VIII**) 4.23gとマグネシウム0.3gよりGrignard試薬を調製し(エーテル16ml), オクタデカノール2.7gのエーテ

ル(30 ml)溶液を加え3時間還流する。常法により精製し、エタノール：ベンゼン(10：1)より結晶化、3.13 gの第2級アルコールを得る(67%)。mp 32°。p-トルエンスルホン酸存在下、2-ブタノン中で10時間還流し、酢酸エチルより再結し、XIV aの針状晶を得る(45%)。IR:  $\nu$  (nujol) 3400, 1709. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.57 (1H, m), 2.47 (1H, sextet,  $J=6.8$ ), 2.10 (3H, s), 1.03 (3H, d,  $J=6.8$ ), 0.85 (3H, t,  $J=6.0$ )。トリメチルシリルエーテル; MS:  $m/e$  480 (M<sup>+</sup>), 72。

82) XIV c: 18)と同様のスケールでXXのGrignard試薬を調製し、2-トリデカノン1.98 gのエーテル(30 ml)溶液を滴加後2時間還流する。反応混合物をカラムクロマトグラフィーにより分離し、主生成物として第3級アルコール1.60 gを得る(33%)。IR:  $\nu$  (film) 3400. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4.55 (1H, m), 4.0-3.1 (4H, m), 1.11 (3H, s), 0.85 (3H, t,  $J=6.0$ )。p-トルエンスルホン酸存在下、メタノールに溶解し1時間5℃に放置するとXIV bの結晶が析出する。エタノールより再結し、針状晶を得る(71%)。IR:  $\nu$  (film) 3200. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 3.63 (2H, t,  $J=6.5$ ), 1.15 (3H, s), 0.88 (3H, t,  $J=6.0$ )。

XIV cはGrignard反応において副次的に生成した2-トリデカノンのアルドール縮合物である(収量0.41 g)。IR:  $\nu$  (film) 3500, 1702. PMR:  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2.53 (2H, s), 2.89 (2H, t,  $J=7.0$ ), 1.17 (3H, s), 0.85 (6H, t,  $J=6.0$ )。

83) XIV d: エーテル20 ml中にリチウム片0.5 gを加え、これにエチルプロミド8.0 gを徐々に滴加する(窒素気流中、氷冷下)。これに30)で得た2-メチルアイコサン酸(XXIX)1.0 gのエーテル溶液を滴加する。反応終了後、分液処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、エチルケトンXIV e 0.55 gを得る(53%)。mp 31-32℃。IR:  $\nu$  1710. PMR:  $\delta$  (CCl<sub>4</sub>) 2.29 (2H, q,  $J=6.8$ ), 0.98 (3H, d,  $J=6.8$ ), 0.95 (3H, t,  $J=6.8$ ), 0.83 (3H, t,  $J=6.0$ )。

## 第 9 章 終 り に

チャバネゴキブリの一連の配偶行動において雄が雌を認識する最初のステップには性フェロモンが決定的な役割を果たし、その活性成分は、3, 11-ジメチル-2-ノナコサノン(1a)および29-ヒドロキシ-3, 11-ジメチル-2-ノナコサノン(1b)から成り立っていることを明らかにしてきた。これらの物質は雌の体表のワックス層に存在し、雄が触角で直接接触することによって受容される、独特の伝達様式によるものであった。

昆虫のフェロモンとしては比較的分子量が大きく、これまで明らかにされた性フェロモンのうちで最大のものである<sup>58)</sup>。その伝達様式との密接な関係が示唆される。また、多くの昆虫の体表を覆っている脂質には炭素数の多い物質群が見出されており<sup>59)</sup>、前駆物質としての関係が注目される。たとえば、トウヨウゴキブリ *Blatta orientalis* などの体表ワックスからは、*n*-ヘプタコサン、11-メチルヘプタコサンと13-メチルヘプタコサンの混合物、および3-メチルヘプタコサンが同定されている<sup>60)</sup>。チャバネゴキブリの体表ワックスの主成分も飽和の高級炭化水素と推定され、フェロモンの骨格と関係が深いと思われるが、多成分混合物のため明らかにされていない。

脂肪族メチルケトンを経験フェロモンとしている例としては、ミツバチ *Apis mellifera* の性フェロモン(9-オキソ-(*E*)-2-デセン酸)<sup>61)</sup>をはじめ、社会生活を営む膜翅目昆虫の一連の警報フェロモン<sup>49)</sup>などに見出されている。しかし、いずれも比較的分子量の小さいものであり、動物界をとらえてみても高級脂肪族に属するものは稀である<sup>62,63)</sup>。一方、マツノキハバチ *Neodiprion sertifer* から同定された性フェロモン<sup>64)</sup>、3, 7-ジメチルペンタデカン-2-オールのエステルは、物質Aとの構造上の関連において興味深い。

チャバネゴキブリの性フェロモンは、接触化学受容によって伝達される最も顕著な例であるが、マダラチョウ科 *Danaidae* の雄のヘアペンシルによるなだめの行動<sup>65)</sup>など、接触到近い行動を通して伝達される例が知られている。ゴキブリ類の配偶行動においても、ワモンゴキブリ *Periplaneta americana* のように雌のフェロモンが空中に揮散して伝達され、まったく接触を必要としない場合と、トウヨウゴキブリのようにある程度の接触を伴う場合がみられる。

ゴキブリ類の性フェロモンの存在に関しては、多くの種類について報告されているが<sup>66,67)</sup>、化学構造が決定されたのは、チャバネゴキブリが最初の例である。最近、Persoons ら<sup>68)</sup>は、ワモンゴキブリの性フェロモンとしてペリプラノンBを単離し、 $C_{15}H_{20}O_3$ の分子式をもつ一種のセスキテルペンであることを報告している。

Volkov ら<sup>69)</sup>は、チャバネゴキブリの雌成虫にも雄を誘引する作用をもつ物質が存在するとして、その活性成分の精製を試みている。筆者の観察の結果からは、少なくとも性誘引作用をもつ雌の性フェロモンの存在は否定的である。Roth・Willis<sup>4,70)</sup>も、本種にはワモンゴキブリのような臭いによる性誘引作用はなく、接触化学受容が配偶行動の第1段階を規制する要因となっていることを指摘している。これを結論するには、さらに詳細な検討が必要と思われる。



チャバネゴキブリの雄成虫は、雌を認知して翅上げ行動をとる第2ステップにおいて、腹部背板を隆起させ、tergal gland から雌を誘惑するなんらかの物質を分泌しているようである。Roth・Dateo<sup>71)</sup>は、ハイイロゴキブリ*Nauphoeta cinerea*においてみられる同様の分泌物を“Seducin”と呼んでいる。チャバネゴキブリの場合は、まだその実体は明らかでない。

以上のように、雌の性フェロモンによって制御されている最初のステップは明らかになったが、これによってチャバネゴキブリの配偶行動のすべてが説明できたわけではない。また、チャバネゴキブリの実際に生息する環境においては、集団を維持するために集合フェロモンが重要な役割を果たしている<sup>72)</sup>。接触化学受容といった性フェロモンの特異な伝達様式も、このような生活空間の中に位置づけられていることを認識する必要がある。

# 引用文献

1. A. Butenandt, E. Hecker, M. Hopp and W. Koch, *Ann. Chem.*, 658, 39 (1962).
2. 石井象二郎・昆虫の生理活性物質, 第3刷(南江堂, 東京, 1974)。
3. 朝比奈正二郎, 衛生動物, 11, 183 (1960).
4. L.M. Roth and E.R. Willis, *Am. Midl. Nat.*, 47, 66 (1952).
5. S. Ishii, *Appl. Ent. Zool.*, 7, 226 (1972).
6. R. Nishida, H. Fukami and S. Ishii, *Experientia*, 30, 978 (1974).
7. R. Nishida, H. Fukami and S. Ishii, *Appl. Ent. Zool.*, 10, 10 (1975).
8. R. Nishida, T. Sato, Y. Kuwahara, H. Fukami and S. Ishii, *J. Chem. Ecol.*, 2, 449 (1976).
9. R. Nishida, T. Sato, Y. Kuwahara, H. Fukami and S. Ishii, *Agric. Biol. Chem.*, 40, 1407 (1976).
10. 西田雅夫, 桑原保正, 深海一浩, 石井象二郎, 第20回天然有機化合物討論会講演要旨 p372 (1976).
11. T. Sato, R. Nishida, Y. Kuwahara, H. Fukami and S. Ishii, *Agric. Biol. Chem.*, 40, 391 (1976).
12. 上田修一・井筒一徳・石井象二郎, 応動昆, 13, 70 (1969).
13. 朝比奈正二郎, 衛生動物, 14, 69 (1964).
14. S. Takahashi and C. Kitamura, *Proceedings of a Symposium on Insect Pheromones and their Applications* (Nagaoka and Tokyo, December 8-11, 1976), p77.
15. V.J. Kowalewski, *Progress in NMR Spectroscopy*, Vol.5. p1 (Pergamon Press, New York, 1969).
16. A.G. Sharkey, Jr., J.L. Shultz and R.A. Friedel, *Anal. Chem.* 28, 934 (1956).
17. N.F. Chamberlain, *The Practice of NMR Spectroscopy*, p103 (Prenum Press, New York, 1972).
18. J.B. Stothers, *Carbon-13 NMR-Spectroscopy* (Academic Press, New York, 1972).
19. L.P. Lindeman and J.Q. Adams, *Anal. Chem.*, 43, 1245 (1971).
20. L.M. Jackman and D.P. Kelley, *J. Chem. Soc.*, B, 102 (1970).
21. L.F. Johnson and W.C. Jankowski, *Carbon-13 NMR Spectra* (Willey-Interscience, New York, 1972).
22. G.C. Levy and G.L. Nelson, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists* (Willey-Interscience, New York, 1972).
23. M.J.O'Neal, Jr. and T.P. Wier, Jr., *Anal. Chem.*, 23, 830 (1951).
24. M. Schwarz, J.E. Oliver and P.E. Sonnet, *J. Org. Chem.*, 40, 2410 (1975).

25. A.W.Burgstahler, L.O.Wiegel, W.J.Bell and M.K.Rust, *J. Org. Chem.*, 40, 3456 (1975).
26. P.C.Wailes, *Chem. & Ind.*, 16, 1086 (1958).
27. H.C.Brown and G.Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 5832 (1959).
28. W.H.Carothers and W.L.McEwen, *Org. Synth.*, 14, 22 (1934).
29. D.J.Pasto and C.R.Johnson, *Organic Structure Determination*, p383 (Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey, 1969).
30. S.Abrahamsson, S.Ställberg-Stenhagen and E.Stenhagen, *Progress in the Chemistry of Fats and Other Lipids*. Vol.7. p41 (Pargamon Press, Oxford, 1963).
31. G.I.Poos, G.E.Arth, R.E.Beyler and L.H.Sarett, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 422 (1953).
32. S.Iwaki, S.Marumo, T.Saito, M.Yamada and K.Katagiri, *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7842 (1974).
33. R.G.Riley, R.M.Silverstein and J.C.Moser, *Science*, 183, 760 (1974).
34. C.Djerassi and L.E.Geller, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 2789 (1959).
35. P.Crabbe, C.Djerassi, E.J.Eisenbraun and S.Liu, *Proc. Chem. Soc.*, 265 (1959).
36. E.J.Eisenbraun, J.Osiekci and C.Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1261 (1958).
37. C.Djerassi and G.W.Krakower, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 237 (1959).
38. G.M.Whitesides and D.W.Lewis, *J. Am. Chem. Soc.*, 93, 5913 (1971).
39. K.Ajisaka, M.Kamisaku and M.Kainosho, *Chem. Letters*, 857 (1972).
40. M.R.Willcott, III, R.E.Lenkinski and R.E.Davis, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 1742 (1972).
41. K.Mislow and J.Brenner, *J. Am. Chem. Soc.*, 75, 2318 (1953).
42. C.H.Hassall, *Org. Reac.*, 9, 78 (1957).
43. 甲斐住正恒, 藤坂勝美, 有機合成化学協会誌, 31, 126 (1973).
44. P.A.Levine and A.Rothern, *J. Org. Chem.*, 1, 76 (1936).
45. J.Kochansky, J.Tette, E.F.Taschenberg, R.T.Cardé, K.E.Kaissling and W.F.Roelofs, *J. Insect Physiol.*, 21, 1977 (1975).
46. C.J.Persoons, S.Voerman, P.E.J.Verwiel, F.J.Ritter, W.J.Nooyen and A.K.Minks, *Ent. Exp. et Appl.*, 20, 289 (1976).
47. 菊地俊英, 植物防疫, 30, 393 (1976).
48. A.Tai, F.Matsumura and H.C.Coppel, *J. Insect Physiol.*, 17, 181 (1971).
49. M.S.Blum, *Ann. Rev. Ent.*, 14, 57 (1969).
50. M.S.Blum, S.L.Warter and J.G.Traynham, *J. Insect Physiol.*, 12, 419 (1966).

51. J.E.Amoore, G.Palmieri, E.Wanke and M.S.Blum. *Science*, 165, 1267 (1969).
52. R.H.Wright and J.M.Brand, *Nature*, 239, 225 (1972).
53. T.Kikuchi, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 72, 3337 (1975).
54. M.S.Blum, R.Boch, R.E.Doolittle, M.T.Tribble and J.G.Traynham, *J. Insect Physiol.*, 17, 349 (1971).
55. H.D.Durst, *Tetrahedron Letters*, 2421 (1974).
56. A.Bränström, *Acta. Chem. Scand.*, 4, 1608 (1950).
57. E.F.Degering and L.G.Boatright, *J. Am. Chem. Soc.*, 72, 5137 (1950).
58. M.S.Mayer and J.R.McLaughlin, *Florida Agricultural Experiment Stations Monograph Series*, No.6. (1975).
59. L.L.Jackson and G.L.Baker, *Lipids*, 5, 239 (1970).
60. K.Tartivita and L.L.Jackson, *Lipids*, 5, 35 (1970).
61. N.E.Gary, *Science*, 136, 773 (1962).
62. F.W.Forney and A.J.Markovetz, *J. Lipid Res.*, 12, 383 (1971).
63. D.G.Ahern and D.T.Downing, *Lipids*, 9, 8 (1974).
64. D.M.Jewett, F.Matsumura and H.C.Coppel, *Science*, 192, 51 (1975).
65. T.E.Pliske and T.Eisner, *Science*, 164, 1170 (1969).
66. R.H.Barth, *Z. Tierpsychol*, 27, 722 (1970).
67. 北村実彬, 防虫科学, 39, 28 (1974).
68. C.J.Persoons, P.E.J.Verwiel, F.J.Ritter, E.Talman, P.J.F.Nooijen and W. J.Nooijen, *Tetrahedron Letters*, 2055 (1976).
69. Yu.P.Volkov, V.D.Polenshchuk, V.G.Zharov and V.I.Vashkov, *Medicinskaya Parazitologia Parazitoye Bolezni*, 36, 45 (1967).
70. L.M.Roth and E.R.Willis, *Smithsonian Misc. Coll.*, 122, 1 (1955).
71. L.M.Roth and G.P.Dateo, *J. Insect Physiol.*, 12, 255 (1966).
72. S.Ishii and Y.Kuwahara, *Experientia*, 24, 88 (1968).